




**T.C.**
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE NÜKSE ETKİSİ OLAN PROGNOZ FAKTÖRLERİNİN COX REGRESYON ANALİZİ İLE BULUNMASI: KONYA ÖRNEĞİ

**Gizem ATABEKOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İstatistik Anabilim Dalı**

**AĞUSTOS-2019**
**KONYA**

**Her Hakkı Saklıdır**

# ÖZET

## YÜKSEK LİSANS

## MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE NÜKSE ETKİSİ OLAN PROGNOZ FAKTÖRLERİNİN COX REGRESYON ANALİZİ İLE BULUNMASI: KONYA ÖRNEĞİ

**Gizem ATABEKOĞLU**

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**
**İstatistik Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi YUNUS AKDOĞAN**

**2019, 51 Sayfa**

**Jüri**
**Dr. Öğr. Üyesi Yunus AKDOĞAN**
**Doç. Dr. Neslihan İYİT**
**Dr. Öğr. Üyesi İlkay ALTINDAĞ**

Bu tez çalışmasında, 145 ay boyunca izlenen 186 tane meme kanserine yakalanıp tedavi görmüş kadın hastaların nüks olup olmadıkları ve nüks olan hastaların nüks durumunu etkileyen prognoz faktörlerini(hormon reseptörleri, tümör çapı, yakalanma yaşı, koltuk altı lenf bezi tutulumu, kanser tipi, kanser kaynağı, CERB-B2, tedavi şekli, kemoterapi, hormonterapi, radyoterapi) Cox regresyon analizi yapılarak nüksü etkileyen faktörler bulunacaktır. Etikili faktörlerin bulunmasında ileriye dönük(forward) ve geriye dönük(backward) adımsal cox regresyon yöntemleri kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Cox Regresyon Analizi, Meme Kanseri, Nüks, Yaşam Zamanı Verileri

# ABSTRACT

## MS THESIS

## COX REGRESSION ANALYSIS OF PROGNOSIS FACTORS IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: A CASE EXAMPLE OF KONYA

**Gizem ATABEKOĞLU**

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY**
**THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE**
**IN STATISTICS**

**Advisor: Asst. Prof. Dr. Yunus AKDOĞAN**

**2019, 51 Pages**

**Jury**
**Asst. Prof. Dr. Yunus AKDOĞAN**
**Assoc. Prof. Neslihan İYİT**
**Asst. Prof. Dr. İlkay ALTINDAĞ**

In this study, 186 breast cancer patients were followed for 145 months. During this period, whether or not women who have been treated and treated for breast cancer have recurrence and prognostic factors that affect recurrence status (hormone receptors, tumor diameter, age of arrest, armpit lymph node involvement, cancer type, cancer source, CERB-B2, treatment modality) Factors affecting recurrence will be determined by cox regression analysis. Forward and backward stepwise cox regression methods were used to find ethical factors.

**Keywords:** Breast Cancer, Cox Regression Analysis, Life time Data, Recurrence

# ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında akademik bilgilerini benimle paylaşan çalışmamda beni hep destekleyen ilgisi, anlayışı ve davranışlarıyla tezimde çok emeği olan sayın danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Yunus AKDOĞAN'a, tezimde katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Buğra SARAÇOĞLU'na yardımlarından dolayı Arş. Gör. Caner TANIŞ'a, hep yanımda olan bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer kayınpederim Op. Dr. Şefik ATABEKOĞLU'na, iş yerimde desteklerinden ve sağladığı kolaylıklardan dolayı saygıdeğer TÜİK Konya Bölge Müdürü Adnan BEDLEK'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum. Son olarak desteklerinden ötürü başta sevgili eşim Engin ATABEKOĞLU'na ve aileme çok teşekkür ederim.

Gizem ATABEKOĞLU
KONYA-2019

# İÇİNDEKİLER

**ÖZET** ..... **iv**

**ABSTRACT** ..... **v**

**ÖNSÖZ** ..... **vi**

**İÇİNDEKİLER** ..... **vii**

**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **xi**

**1. GİRİŞ ve KAYNAK ARAŞTIRMASI** ..... **1**

**2. MEME KANSERİ** ..... **3**

**2.1. Meme Kanseri Nedenleri** ..... **4**

**2.1.1. Yüksek derece risk faktörleri** ..... **4**

**2.1.2. Orta derecede risk faktörleri** ..... **5**

**2.1.3. Düşük derece risk faktörleri** ..... **5**

**2.1.4. En düşük derece risk faktörleri** ..... **5**

**2.1.5. Diğer risk faktörleri** ..... **6**

**2.2. Meme Kanseri Belirtileri** ..... **7**

**2.3. Meme Kanseri Türleri** ..... **8**

**2.3.1. Duktal karsinoma in situ(DCIS)** ..... **8**

**2.3.2. İnvaziv duktal karsinom(IDC)** ..... **8**

**2.3.3. Medüller karsinom** ..... **8**

**2.3.4. Müsinöz karsinom** ..... **8**

**2.3.5. Mikropapiller karsinom** ..... **8**

**2.3.6. Comedo karsinom** ..... **8**

**2.3.7. Atipik medüller karsinom** ..... **8**

**2.3.8. Atipik nodüller karsinom** ..... **8**

**2.3.9. Lobüler karsinoma in situ(LCIS)** ..... **9**

**2.3.10. Lobüler karsinom** ..... **9**

**2.4. Meme Kanseri Tedavi Çeşitleri ..... 9**

**2.4.1. Cerrahi ..... 9**

**2.4.1.1. Modifiye radikal mastektomi ..... 10**

**2.4.1.2. Basit mastektomi ..... 10**

**2.4.1.3. Sentinel lenf nodu ..... 10**

**2.4.1.4. Lumpektomi ..... 10**

**2.4.1.5. Aksiller diseksiyon ..... 10**

**2.4.1.6. Segmentel mastektomi ..... 10**

**2.4.1.7. Meme koruyucu cerrahisi ..... 10**

**2.4.1.8. Kadrenektomi ..... 10**

**2.4.2. Radyoterapi (ışın tedavisi) ..... 10**

**2.4.3. Kemoterapi ..... 10**

**2.4.4. Hormon tedavisi ..... 11**

**2.4.5. Adjuvan tedavi ..... 11**

**3. YAŞAM ANALİZİ ..... 11**

**3.1. Yaşam Analizinde Temel Kavramlar ..... 13**

**3.2. Yaşam Analizinde Sansürlü Veri Türleri ..... 13**

**3.2.1. 1.tip sansürlü veriler ..... 14**

**3.2.2. 2.tip sansürlü veriler ..... 14**

**3.2.3. Doğru sansürlü veriler ..... 15**

**3.2.4. Sol sansürlü veriler ..... 15**

**3.2.5. Sağ sansürlü veriler ..... 16**

**3.2.6. Aralıklı sansürlü veriler ..... 16**

**3.2.7. Rastgele sansürlü veriler ..... 16**

**3.3. Yaşam Analizinde Kullanılan Fonksiyonlar ..... 17**

**3.3.1. Yaşam fonksiyonu ..... 17**

**3.3.2. Olasılık yoğunluk fonksiyonu ..... 18**

**3.3.3. Hazard(Bozulma) fonksiyonu ..... 19**

**3.3.4. Birikimli hazard fonksiyonu ..... 20**

**3.4. Yaşam Analizinde Kullanılan Dağılımlar ..... 21**

**3.4.1. Üstel dağılım ..... 21**

**3.4.2. Weibull dağılımı ..... 22**

**3.4.3. Gamma dağılımı ..... 22**

**3.4.4. Log-normal dağılım ..... 23**

**3.5. Yaşam Analizi Yöntemleri ..... 24**

**3.5.1. Yaşam tablosu yöntemi ..... 24**

**3.5.2. Kaplan-Meier yöntemi ..... 24**

**4. COX REGRESYON ANALİZİ ..... 25**

**4.1. Cox Regresyon Modeli ..... 25**

**4.2. Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenlerde Cox Regresyon Uygulanması ..... 28**

**4.3. β Katsayılarının Cox Regresyon Modelinde Bulunması ..... 28**

**4.4. β Katsayılarının Önemliliğinin Test Edilmesi ..... 29**

**4.4.1. Wald testi ..... 29**

**4.4.2. Olabilirlik oran testi ..... 30**

**4.4.3. Skor testi ..... 30**

**4.5. Cox Regresyon Analizinde Model Seçim Yöntemleri ..... 31**

**4.5.1. İleriye doğru seçim yöntemi ..... 31**

**4.5.2. Geriye doğru seçim işlemi ..... 31**

**4.5.3. Adımsal seçim yöntemi ..... 31**

**4.5.4. Enter yöntemi ..... 31**

**5. UYGULAMA ..... 32**

**6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER ..... 36**

**6.1. Sonuçlar ..... 36**

**6.2. Öneriler ..... 36**

**KAYNAKLAR ..... 37**

**ÖZGEÇMİŞ ..... 40**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

h(t)= Hazard fonksiyonu
H(t)= Birikimli hazard fonksiyonu
S(t)= Yaşam fonksiyonu
F(t)= Dağılım fonksiyonu
f(t)= Olasılık yoğunluk fonksiyonu

### Kısaltmalar

RT= Radyoterapi
KT= Kemoterapi
HT= Hormonoterapi
DCIS= Duktal Karsinoma InSitu
IDC= İnvaziv Duktal Karsinom
LCIS= Lobüler Karsinoma In Situ
CD4= Bağışıklık sistemini yöneten protein
Fibrozis= Bağ dokusuna dönüşüm
ER= Östrojen Hormonu Reseptörü
PR= Progesteron Hormonu Reseptörü
Cerb-B2= Gen

## 1. GİRİŞ ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

Araştırmalara göre kanser, özellikle meme kanseri, her yere yayılan çok tehlikeli bir hastalıktır (Torre ve ark., 2015). Meme kanseri kadınlarda dünya çapında en çok rastlanan kanser çeşididir. Meme Kanseri, kadınları fiziksel psikolojik ve sosyal açıdan etkileyen karmaşık bir hastalıktır (Stacey ve ark., 2002). Dünya çapında meme kanseri, kadınlarda tüm vakaların %25'ini oluşturan önde gelen kanser türüdür. Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra rahim ağzı kanseri ile görülme oranı en çok olan kanserdir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci nedeni olarak belirtilmektedir (Jemal ve ark., 2006).

Meme kanserinde teknolojinin ilerlemesiyle beraber teşhis ve tedavi yöntemlerinde son zamanlarda yaşanan gelişmeler, hastalığının erkenden anlaşılmasına, sağkalım süresinin uzamasını ve dolayısıyla da hastalarda uzun yaşam beklentisi kavramı doğurmuştur (Sert ve ark., 2013). Günümüzde meme kanserinde sağkalım oranları gittikçe artmaktadır fakat hasta pozitif veya negatif şekilde ruhen ve bedenen yıpranmakta ve meydana gelen bu problemler yaşam kalitesinde azalmalara neden olmaktadır (Ustun, 2013). Tıp bilimi ile ilgili çalışmalar ve araştırmalarda var olan metotlar tam randımanlı olmamaktadır. Sebebi ise bir araştırma yapılırken sonuca varılması için hiçbir hastanın araştırmadan çıkmaması (ölmesi, iyileşmesi v.s) veya araştırılan sonuç meydana gelmeden (ölüm, nüks, başarısızlık v.s.) sonuca varılması gerektiğidir ve bu nedenle böyle araştırmalarda sağkalım analizi kullanılmaktadır (Ozger ve ark., 2007). Yaşam zamanını etkileyen sadece hastalık değildir, diğer dış etkenlerde yaşam süresini artırabilir veya ölümü (nüksü v.s) çabuklaştırabilir. Bu hastanın fizyolojik yapısına, uygulanan tedaviye, hastanın yaşına göre değişmektedir. Bu nedenle yaşam analizi hastalık teşhisinden sonra izlenen ya da izlenebilecek tedavi tiplerinin, sosyal çevrenin, beslenme şeklinin, v.s farklı unsurların yaşam süresine kattıklarını, ne kadar süre sonra nüks oluşabileceğini, hastalığın risk faktörlerini, açıklayıcı değişkenlerini araştırmak için ortaya çıkan ve geliştirilen bir yöntem grubudur (A'Hern, 2018).

Sağkalım analiz yöntemleri genellikle, zaman içerisinde bir araya gelmiş ileriye dönük veriler için kullanılır örneğin; topluluk araştırmaları ya da bir araya gelmiş olan klinik veriler için kullanılır. Yaşam analizi yalnızca hastalık ve sağkalım süresini etki eden etmenleri bulmak için kullanılan bir metot değildir. Evlilikleri etkileyen faktörlerin belirlenmesi, finansal başarısızlık faktörleri, kayıp veri analizleri v.s gibi konularda da kullanılmaktadır (Selçuk ve ark., 2005).

Yaşam analizinde;

Olay: Bir hastalığın ortaya çıkışı, hastalığın metastazı v.s ve diğer konuların ortaya çıkması.

Zaman: Hastalığın tanısından sonra uygulanan tedavi (operasyon, ilaç) süresinin başlangıcından araştırılan olaya kadar geçen süre.

Sansürlü gözlem: Gözlemi yapılan bir bireyin yapılan araştırma süresi zarfında araştırmadan çıkması, araştırmacı tarafından çıkarılması ya da başarısız olan gözlemlere verilen isimdir.

Bazı açıklayıcı değişkenlerin araştırılan olay üzerindeki etkisinin olup olmaması var ise ne kadar ölçüde etkisinin olduğunu (cox regresyon analizi) öğrenmemizi sağlar.

Yaşam süresi; canlı bir varlığın veya cansız bir nesnenin belli olan bir başlangıç noktası ile ölümü (bu başarısızlık, hastalık nüksü v.s) arasında geçen zamandır. İnceleme yapılırken bazı hastaların araştırmadan ayrılması (ölmesi) veya hastalığa olumlu cevap vererek çıkarılması (iyileşmesi) gibi durumlarda yaşanılabilir. Bu verilere kayıp veriler denir. Yaşam analizi kayıp veriler olmasına rağmen araştırmayı sürdürebilir. Kayıp verilerde sabit değişken ile açıklayıcı değişkenler arasındaki etki-tepki ilişkisini meydana çıkarmak için kullanılan yönteme cox regresyon yöntemi denir. Bundan dolayı sağkalım analizinde en çok kullanılan metot cox regresyon analizidir.

Cox regresyon modeli, istatistiksel bir tekniktir. Bir hastanın sağkalımı ile birkaç açıklayıcı değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılır. Cox regresyon modeli, diğer açıklayıcı değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisinin tahminini sağlar. Ayrıca, prognostik değişkenleri göz önüne alındığında bir birey için ölüm tehlikesi veya riskini tahmin etmemize olanak sağlar (Walters, 2012).

Tıp biliminde, salgın hastalıkların ve kronik hastalıkların hayatta kalma verilerinin araştırılmasında, hastalığın tekrar etmesinde rol oynayan faktörlerin bulunmasında ve bu hastalıkları etkileyen değişkenleri belirlenmesi için cox regresyon analizli yaygın bir şekilde kullanılır. Cox regresyon modeli uzun dönemde kullanımına örnek olarak birçok durumda açıklayıcı değişken verisi elde edilmektedir (Fisher ve Lin, 1999).

## 2. MEME KANSERİ

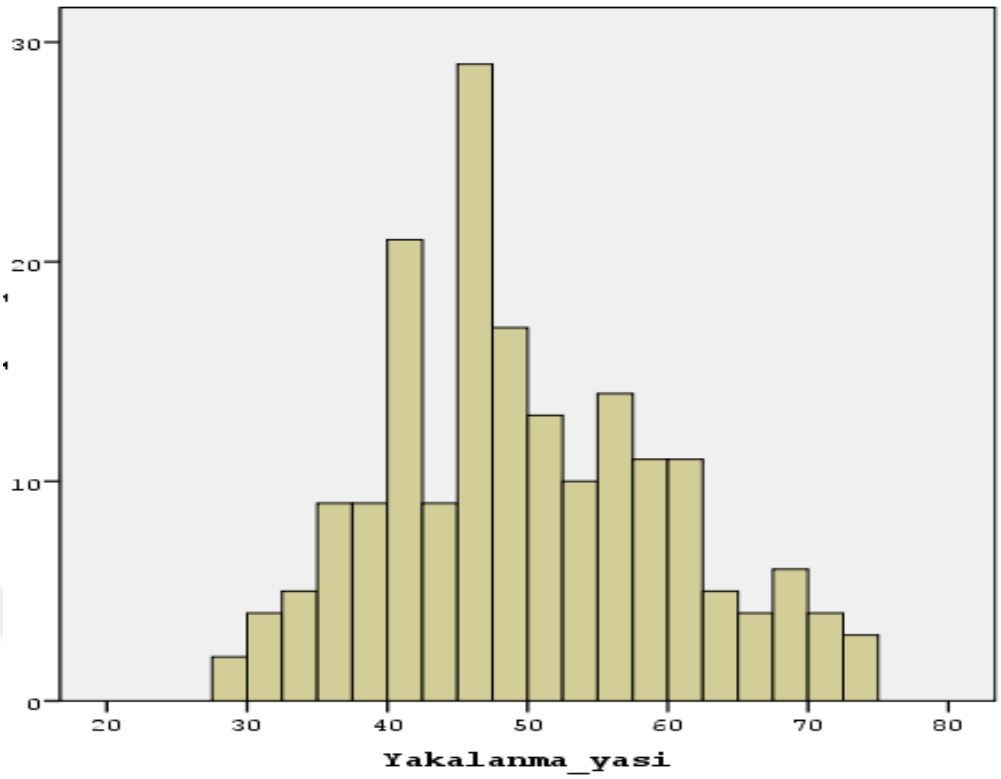
Kanser, zamanımızın en tehlikeli ve en ciddi hastalıklarından birisidir. 2000'li yılların başında sonu ölümle sonuçlanan hastalıklar sıralamasında kendine orta sıralarda yer bulurken, şimdi dünyanın pek çok yerinde ve ülkemizde ise kalp ile ilgili hastalıklarından sonra ikinci sıraya yerleşmiştir (Karamanoğlu ve Özer, 2008). Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre, ülkemizde 2005 yılında kadınlarda en çok görülen kanser türünün, %35,47'lik oran ilememe kanseri olduğu bildirilmektedir. Diğer kanser türleri sırasıyla deri, tiroid ve akciğer kanserleridir. Hastalık %5-%10 oranında aileden gelir. Menopoz dönemi öncesi ve sonrası en sık karşılaşılan bulgu kişinin kendi fiziksel muayenesinde memede eline gelen kitledir. Meme kanseri vakalarının% 80'inden fazlası, hasta bir yumru hissettiğinde ortaya çıkar (Berkow ve ark., 2003).

Meme kanseri en sık süt kanallarının ve kanallara süt sağlayan süt bezlerinden kaynaklanan hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasıyla ortaya çıkar. Kanser hücreleri yakındaki sağlıklı hücreleri istila eder. Sağlıklı hücre alındığında, daha fazla anormal hücre çoğaltabilir. Kanserli hücreler zaman geçtikçe artar ve hacim değiştirerek büyürler. Hücreler, vücudun farklı organlarına kan ve lenf yolu ile arttıktan sonra geçebilirler. Kanser hücreleri başka organlara geçmeden teşhisinin yapılması tedavi açısından çok büyük bir rol oynamaktadır. Çoğu hastalıkta olduğu gibi erken teşhis ile çok daha sağlıklı, daha erken ve daha az yorucu bir süreçle tedavi tamamlanabilmektedir.

Kanser hücreleri, dolaşım veya lenf sistemine nüfuz eder. Hücreler yakındaki lenf damarlarının veya kan damarlarının duvarlarından geçer ve kılcal damarlarda kalır. Kanser hücreleri, kılcal damarlara uzak bir yerde kaldıklarında hareket etmeyi durdurur ve bölünerek etrafındaki dokulara taşınır buralarda yeni küçük tümörler büyür. Hücreler yeni lokasyon da küçük tümörler oluşturur. Oluşan tümörler mikro metastazlar olarak adlandırılır (Davies, 2013). Nüks; hastanın hormon reseptörlerine, kanser tipine, tedavi biçimine, koltuk altı lenf tutulum sayıları, tümör çapına göre değişiklik göstermektedir. Meme kanseri vücudun her yerinde nüks yapabilir. Örneğin; seyrek olmakla birlikte rahim, tükürük bezi, alt çene kemiği, üst çene kemiği, dil gibi organlarda da nüks yaptığı görülmüştür (Biganzoli ve ark., 2017). İlk nüks belirtileri ise genellikle koltuk altında görülür. Meme kanserinin klinik evrelerinde koltuk altında lenf nodülü bulunup bulunmaması önem taşır (Akyolcu, 1985).

Gelişmiş ülkelerde meme kanserine yakalandıktan sonra insan yaşamının devam etme oranlarının yüksek olduğu görülmüştür (Parlar ve ark., 2005).

**Çizelge 2.1.** Kanserli hastaların yaş grafiği




Meme kanseri sonuçları, kanser türüne, hastalığın derecesine ve kişinin yaşına bağlı olarak değişmektedir.

## 2.1. Meme Kanseri Nedenleri

Meme kanseri için çok sayıda risk faktörü belirlenmiş, kadın olmak ve ileri yaşın en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Meme kanseri nedenleri arasında kadın olma, obezite, fiziksel egzersiz eksikliği, alkol kullanımı, menopoz, radyasyon, erken yaşta ilk adet görülmesi, hiç doğum yapmamış ve emzirmemiş olmak, ileri yaş, ailede kanser öyküsü, kişinin kendisinin daha önce kanser olması, genetik etkenler, gibi faktörler bulunur.

### 2.1.1. Yüksek derece risk faktörleri

- **Cinsiyet**

  Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlardan oluşmaktadır.

- **Yaş**

  İleri yaş olmak riski artırır. (Yaş>45)

- **Genetik faktörler**

  Tüm meme kanserlerinin %5-10'nu kalıtımsaldır. Genetik meme kanseri olgularında özellikle BRCA-1, BRCA-2, RB ve p-53 gen mutasyonları etkili olmaktadır.

- **Daha önce meme kanseri olup olmama durumu**

Daha önce kanser geçmişi olan hastalarda, hastanın sağlıklı olan memesinde kanser olma riski 5 kat daha fazladır.

### 2.1.2. Orta derecede risk faktörleri

- **Radyasyon**

Ergenlikte (özellikle memenin aktif olarak geliştiği dönemde) sıklıkla göğüs bölgesine düşük seviyede radyasyona maruz kalma riski arttırır.

- **Ailedeki kanser hikayesi**

Birinci derecedeki akrabalarda meme kanseri olması risk faktörüdür.

- **Hormon tedavisi**

Uzun süreli hormon tedavisi alanlarda risk artar.

### 2.1.3. Düşük derece risk faktörleri

- **Doğurma yaşı**

Meme kanserinde ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğurmak ya da hiç doğum yapmamış olmak ayrıyeten emzirmemiş olmak risk faktörlerindendir. Bu kanserin en çok görülebilme riski 35 yaşından sonra doğum yapan kadınlardır hatta bu kadınların, hiç doğum yapmamış kadınlardan bile daha çok tehlike altında olduğu gözlenmiştir ayrıca yapılan araştırmalara göre, birinci çocuğunu 20 yaşından önce doğum yapanlara nazaran, 30 yaşından sonrasında doğum yapanlar 2 kat daha risk altındadırlar (Russo ve ark., 2000).

- **Geç menopoz**

Kadınlarda menopoz yaşı 45-55 arasıdır ama çoğunlukla 51'dir. 40 yaş öncesi erken menopoz, 55 yaş sonrası geç menopoz olarak adlandırılır. Geç yaşta menopoza giren kadınlarda meme kanseri görülme riski, 45 yaşından önce menopoza giren kadınlardan daha fazladır (Bernstein ve ark., 1994).

- **Obezite**

Meme kanseri gelişim riski, kilolularda veya obezlerde, zayıflara göre %30 %50 daha fazla bulunmuştur.

- **İlk adet görme yaşı**

İlk adet görme yaşı genellikle 12'dir. Erken yaşta kadınların adet görmesi risk faktörünü artırabilir.

### 2.1.4. En düşük derece risk faktörleri

- **Alkol**

Alkol tüketimi meme kanseri riski üzerinde etkisi vardır.

- **Sosyal-ekonomik düzey**

Sosyoekonomik açıdan düşük düzeyde bulunan kişi ya da toplumlarda meme kanseri görülme oranı daha azdır. Sosyoekonomik yönden gelişmiş toplumlarda meme kanserinin daha fazla görülme nedenleri arasında doğurmama, emzirmeme, aşırı yağ tüketimi, alkol tüketimi sayılabilir.

### 2.1.5. Diğer risk faktörleri

- **Östrojen (ER), progesteron (PR) hormon reseptörleri**

Kadın vücudunda belirli hücrelerde bulunan özelleşmiş proteinler vardır. Bunlar östrojen (ER) ve progesteron (PR) hormon reseptörleridir. Kadınlık hormonları kanda dolaşan östrojen ve progesteron reseptörlerine bağlanarak yeni hücrelerin büyümesine ve bölünmesini destek olurlar. Birçok meme kanseri tümörünün, çoğunlukla çok sayıda östrojen, progesteron ya da her iki reseptörü de vardır. Bu tümörlerin büyümeleri östrojen ve progesteron tarafından desteklenir ve hormona bağımlıdır. Meme dokusunun gelişimini sağlayan esas hormonlar östrojen ve progesterondur.

Süt bezlerini ve kanallarını döşeyen hücreler östrojen (ER), progesteron (PR) kadınlık hormonuna duyarlıdır (Bauer ve ark., 2007). Bu hormonlarda hücre üzerindeki özel noktalara duyarlıdır. İşte bu noktalar reseptör olarak adlandırılır. Eğer ER ve PR "pozitif" olursa kanser hücrelerin östrojen ve progesteron reseptörü taşıdığı anlamına gelir. Nispeten kanserin iyi seyredeceği anlamı çıkabilir.

- **Cerb-B2 geni**

Bazı kanser tiplerinde farklı genetik yapı ve buna bağlı olarak bazı özel proteinlerde (Cerb-B2 geni) artış söz konusu olmaktadır. Cerb-B2 geni, hücre çoğalma sürecini aktif olarak aktive eden ve böylece tekbir tümörün oluşabileceği genlerdir (Carlomagno ve ark., 1996). Tümörde proteinin artışının saptanması(pozitif olarak adlandırılır)hastalığın biraz daha saldırgan olduğu anlamına gelir. Cerb-B2 geninin meme ve yumurtalık kanseri prognozunu belirlemede önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (Clamp ve ark., 2003).

- **Koltuk altı lenf tutulumu sayısı**

Koltuk altı lenf bezi sayıları kişiden kişiye göre değişiklik göstermektedir. Tüm koltuk altı lenf bezleri çıkarılır ve tümörlü bezler temizlenir geriye kalanlar ise sağlıklı koltuk altı lenfleridir. Hastalık ilerledikçe tümörlü lenf bezi sayısı artar. Tümörlü koltuk altı lenf bezinin sağlıklı koltuk altı lenf bezine oranı ne kadar artarsa hastalık saldırgan seyreder ve metastaz ihtimali o kadar artar. Tümörlü koltuk altı sayıları;

0 tutulum en düşük risk ve erken teşhis sayılabilmektedir.

1-4 arası orta risk grubudur.

4'den fazla tutulum sayısı yüksek risk grubuna girmektedir.

- **Tümör büyüklüğü(cm)**

Tümör çapı ne kadar büyük ise hastalığın şiddeti o kadar fazla olmaktadır. İyileşme süresi tümör büyüklüğü ters orantılıdır.

2 cm arası tümör büyüklüğü erken teşhis evresine girer ve hastalığın metastaz ihtimali en düşük sınıftır.

2-5 cm arası tümör büyüklüğü orta evredir ve hastalığın metastaz yapma ihtimali orta derecedir.

5 cm üstü tümör büyüklüğü yüksek risk sınıfıdır ve metastaz yapma ihtimali çok yüksektir.

## 2.2. Meme Kanseri Belirtileri

Meme kanserinin belirtileri arasında; meme başında çekilme, akıntı, kaşıntı, lenf nodüllerinde büyüme, meme derisinde ülser, ödem ve eritem, memede portakal kabuğu görünümü, memenin şeklinde değişiklik gibi belirtiler yer alır (Akyolcu, 1985).

- **Memede kitle**

Genellikle sert ve hareketsiz olmakla birlikte etrafındaki doku ile hareket eder ve bu özelliği ile kolayca ayırt edilebilmektedir.

- **Meme başında akıntı**

Meme muayenesi yapılan hastalarda, memede kitle şikayetinden sonra ikinci sıklıkla başvuru nedeni hastaların %4-7 'sinde meme başı akıntısıdır.

- **Meme başında çekilme**

Meme içinde fibrozis yapan bir süreç nedeniyle deri ya da meme başının içe çöküntüsü ve meme başının bir yana çekilmesidir.

- **Meme derisinde eritem ve ödem**

Meme derisinin beslenmesi kan ve lenf damarları yoluyla sağlanır. Kanser hücreleri memede oluşup artmaya başladıktan sonra deri lenf damarlarını tıkayarak meme derisinin beslenme düzenini bozar, beslenme düzeni bozulan deri kızarmaya başlar ve eritem meydana gelir, zamanla beslenmesi iyice bozulan deride doku değişikliği oluşmaya başlar.

- **Meme yüzeyinde portakal kabuğu görünümü**

Kanserli hücreler, memenin lenf damarlarına giriş yapar ve gittikçe meme derisinin lenf damarlarına taşınarak buradaki damarların tıkanmasına neden olur. Bu sebepten dolayı lenf akımı yavaşlar. Bu yavaşlama yüzünden deri ve deri altı dokusu

çok fazla beslenir ve deri kalınlaşır, kıl kökleri içe çekilmiş gibi bir hal alarak deride portakal kabuğu görünümü oluşur.

- **Lenf nodüllerinde büyüme**

Lenf nodlarının tıkanması, kanserli hücrelerin lenf nodlarına yayılmasıyla oluşur.

- **Meme boyutunda farklılık**

Kadınlarda memelerin normal yapıları, sağ soldan ya da sol sağdan daha büyük olabilir. Bazı zamanlarda memelerin boyutlarında ya da şeklinde değişiklikler meydana gelebilir. Sonradan gelişen simetri ve şekil değişikliği kanser açısından önem taşımaktadır.

## 2.3. Meme Kanseri Türleri

### 2.3.1. Duktal karsinoma in situ(DCIS)

Meme kanserinin çok erken bir evresidir. Süt kanalları içinde sınırlıdır. Meme dokusunun süt kanallarını kaplayan hücrelerin anormalleşmeye başlamasıdır.

### 2.3.2. İnvaziv duktal karsinom(IDC)

Başlangıç noktası süt kanallarıdır ve etrafındaki bütün meme dokularına sıçrayabilir. Bundan dolayı, kan veya lenf yolu ile vücudun diğer organlarına metastaz yapma olasılığı vardır. %80 oranla en sık görülen kanser çeşididir.

### 2.3.3. Medüller karsinom

İyi sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluşturur. %1-%5 arasında görülmektedir.

### 2.3.4. Müsinöz karsinom

Genellikle yaşlılarda görülür, büyük kitle şeklindedir. %2 oranında görülür.

### 2.3.5. Mikropapiller karsinom

Genellikle 70 yaş civarında görülen tümörlerdir. Kanal içine büyüme eğilimindedirler. Lenf nodlarına yayılımı oldukça yavaştır. %2 oranında görülür.

### 2.3.6. Comedo karsinom

Kanal içine büyüme eğilimindedirler. Yavaş büyüyen bir tümör olup iyileşme şansı iyidir. %2 oranında görülür.

### 2.3.7. Atipik medüller karsinom

Medüller karsinomun çeşididir. Daha sonradan invaziv karsinom gelişimi için risk fazladır.

### 2.3.8. Atipik nodüller karsinom

Trioid nodülleridir.

### 2.3.9. Lobüler karsinoma in situ(LCIS)

Kanser değildir. Bu tanının konması demek, ilerleyen zamanlarda meme kanserine yakalanma olasılığının arttığı anlamına gelir. Memede süt üretiminin başladığı lobüllerdeki hücrelerin anormalleşmeye başlamasıdır. Sınırları süt bezleri içinde yer alır. Şu bilinmelidir ki; bu teşhis konulan her kadın kanser olacak diye bir kaide de yoktur.

### 2.3.10. Lobüler karsinom

%10 oranında görülür. Süt bezlerinde başlar ve çevre dokulara yayılır. Tıpkı en sık görülen kanser çeşidi olan invaziv duktal karsinom gibi, vücudun diğer bölgelerine metastaz yapabilir. Fakat mamografide bu kanser türünün teşhisini koymak invaziv duktal karsinom'a göre daha zordur.

**Çizelge 2.2:** Kanser türlerinin yüzdelik oranları

| | | Frekans | Yüzde(%) |
|---|---|---|---|
| Kanser tipi | İnvaziv duktal Karsinom | 151 | 81,2 |
| | Lobuler Karsinom | 17 | 9,1 |
| | Müsinöz Karsinom | 3 | 1,6 |
| | İnvaziv mikropapiller | 2 | 1,1 |
| | Atipik Medüller Karsinom | 10 | 5,4 |
| | Atipik Nodüller Karsinom | 1 | ,5 |
| | Medüller Karsinom | 1 | ,5 |
| | Comade Karsinom | 1 | ,5 |
| | Toplam | 186 | 100,0 |

İncelenen 186 olgudan 151 tanesi invaziv duktal kanser olarak en yaygın görünen kanser tipidir (%81,2).

## 2.4. Meme Kanseri Tedavi Çeşitleri

Meme kanserinde çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar genel itibariyle cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT), hormonterapi (HT) ve hedefe yönelik tedavilerdir fakat bu çoğu tedavinin olduğu gibi bu tedavilerin yan etkileri kadınların yaşam standartlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Meme kanseri tedavisi sırasında bu yöntemler ayrı ayrı ya da birlikte uygulanabilmektedir (Akçay ve Gözüm, 2012). Meme kanserinin tedavisinde kullanılan yöntemler temel olarak;

### 2.4.1. Cerrahi

Kanser hücreli dokuyu ve çevresindeki kanser tehlikesi olan belli orandaki sağlam dokuyu çıkartma işlemidir. Kanserli dokunun çıkarılma işleminde bu yöntemin

yetersiz kaldığı bazı vakalar olabilir. Böyle durumlarda radyoterapi ya da kemoterapi uygulanır.

#### 2.4.1.1. Modifiye radikal mastektomi

Meme kanseri hastalarına en fazla uygulanan tedavi çeşididir. Meme ucu, meme ucu çevresindeki renkli bölge ve memenin tamamının alınması işlemidir. Çoğunlukla koltuk altı lenf bezleri de alınır.

#### 2.4.1.2. Basit mastektomi

Koltuk altı lenf bezleri veya memenin altındaki kas dokuları hariç memenin uçları ile birlikte komple alınması işlemidir.

#### 2.4.1.3. Sentinel lenf nodu

Tümördeki kanser hücrelerinin yayılma ihtimalinin en fazla olduğu lenf nodu olan sentinel lenf nodu işaretlenir ve sadece o nod alınır.

#### 2.4.1.4. Lumpektomi

Lumpektomi işleminden sonra tedavi amaçlı çoğunlukla radyoterapi uygulanmaktadır. Yalnızca memedeki kanserli tümör ve çevresindeki normal dokular alınır.

#### 2.4.1.5. Aksiller diseksiyon

Gözenekli doku ve koltuk altı yağ dokusu ile beraber lenf bezlerinin çıkarılması şeklinde uygulanan tedavi yöntemidir.

#### 2.4.1.6. Segmentel mastektomi

Sadece memedeki kitle ve geniş biçimde etrafındaki normal dokular alınır.

#### 2.4.1.7. Meme koruyucu cerrahisi

Meme kanseri tanısı erken konulduğunda, memenin tamamının alınmayıp yalnızca kitlenin çıkarıldığı tedavi biçimidir.

#### 2.4.1.8. Kadrenektomi

Memenin sadece dörtte biri alınır. Cerrahi sonrası genellikle radyoterapi uygulanır.

### 2.4.2. Radyoterapi (ışın tedavisi)

Gerekli ve yeterli miktarda ışın uygulanarak kanser hücrelerinin yok edilmesi işlemidir.

### 2.4.3. Kemoterapi

Kanser hücrelerini öldürmek ya da tümör büyümesini durdurmak üzere farklı ilaç veya ilaç kombinasyonlarının kullanılmasıdır.

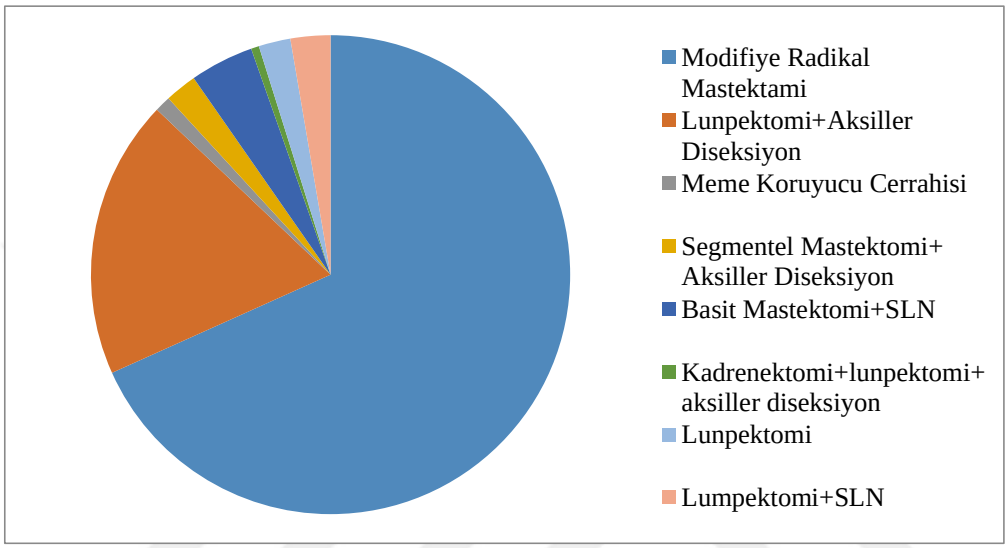
### 2.4.4. Hormon tedavisi

Kanser hücrelerinin gelişmesi için ihtiyacı olduğu hormonları engellemek amacı ile gerekli hormonların hastaya verilmesi yöntemidir.

### 2.4.5. Adjuvan tedavi

Bağışıklık sistemini güçlendirici, asıl tedaviye destek olan yöntemlerdir.

**Çizelge 2.3.** Cerrahi tiplerinin dağılım grafiği




## 3. YAŞAM ANALİZİ

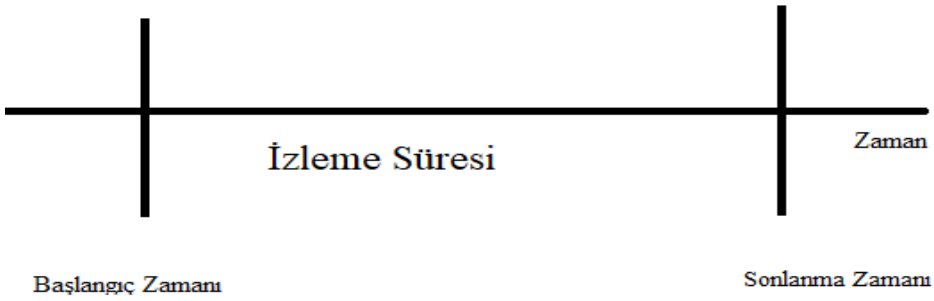
Tıp biliminde hele ki kanser çalışmalarında çok sık tercih edilen analiz yöntemidir. Hastalığa yakalanmış bireylerin hastalık teşhisinden sonra, yapılan tedavi uygulamalarından itibaren ne kadar süre ile hayatta kalabilmiş, ne zaman sonra hastalık kendini nüksetmiş, belirlenen tedavi yollarının (radyoterapi, adjuvan tedavi v.s) hastalığa pozitif veya negatif ne gibi etkisi olmuş, belirlenen tedavi şekli veya yapılan müdahale (cerrahi, organ nakli v.s) bireyin hayatta kalma süresi üzerindeki etkisine, kişinin insülin değeri, vücut yağ oranı, kaç yaşında olduğu gibi değerlerinin hayatta kalma zamanını nasıl etkilemiş gibi soruların cevabını öğrenmemize yardımcı olur (Hosmer Jr ve ark., 2008).

Yaşam analizi diğer adıyla sağkalım analizi; ilgilenilen herhangi bir olay gerçekleşene kadar geçen zaman içindeki verileri analiz etmek için kullanılmaktadır. Örneğin ilgilendiğimiz olay meme kanserinin nüksü ise kişinin nüks olana kadar geçen süre hayatta kalma süresidir. Hayatta kalma süresinin araştırılıp elde edilmesi aylar, günler, seneler sürebilir. Canlı bir birey için ‘Yaşam süresi’ veya cansız bir nesne için ‘başarısızlık süresi’ olarak da adlandırılır.

Hayatta kalma verilerinin analizine modelleme yaklaşımına dayanmaktadır. Modelin kullanılması, güven aralığını daraltarak tedavi etkisinin tahminini iyileştirebilir. Hayatta kalma modelleri, bir veya daha fazla değişken arasında geçen zaman miktarıyla ilgilidir. Olayların oluşumunu ve zamanlamasını incelemektedir. Hayatta kalma süresi değişkeni, sürekli bir değişkendir (Brembilla ve ark., 2018). Bu analizin geniş bir alanda birçok uygulama alanı vardır. Bu olay ölüm, bir hastalığın gelişimi, tedaviye cevap verip vermemesi, hastalık tekrarı, bir olayın başarısızlığı, doğum, evlilik, boşanma, terfi, deprem vb. olabilir.

Yaşam zamanı analizi biyoistatistikte, mühendislikte, güvenilirlik analizinde de kullanılmaktadır (Ata ve Demirhan, 2013). Yaşam analizi mühendislikte alanında güvenilirlik teorisi veya güvenilirlik analizi, ekonomi alanında süre analizi veya süre modellemesi, sosyoloji alanında olay geçmişi olarak adlandırılır. Takip edilen yaşam süresi değişkeninin araştırılması, yaşam zamanı analizinde esas olandır, bu nedenle düzgün bir şekilde tanımlanması gerekir. Araştırılan sonuca göre değişik biçimlerde meydana gelebilen yaşam süresi değişkeni, düzgün bir şekilde ölçülmesi için başlangıç zamanı canlı bir varlık veya cansız bir nesne için kuşkuya olanak sağlanmayacak biçimde tanımlanmalıdır.

Sağkalım analizinin en önemli ve en çok tercih edilmesindeki nedeni önemli model parametrelerinin tahmininde sansürlü ya da sansürsüz verilerin hepsinden doğru bir biçimde bilgileri elde etmesidir. Bağımlı değişken sağkalım analizinde 2 parçadan oluşur. Bunlardan ilki incelenen olayın olup olmaması durumudur. İkincisi ise bu olay olana kadar ki geçen süredir yani sağkalım süresidir. Hayatta kalma analizinin genellikle tercih edildiği araştırmalar hastanın yaşı, kökeni, cinsiyeti v.s gibi değişkenlerin araştırılan olay (kalp krizi, kanser v.s) arasındaki ilişkinin nasıl olduğu, birbirlerine etkilerini ortaya çıkarmak içindir.




**Şekil 3.1.**Yaşam analizinde zaman cetveli

## 3.1. Yaşam Analizinde Temel Kavramlar

- **Olgu**

  Araştırılan olaydır. Bir bireye hastalık tanısı konduktan sonra uygulanan tedavi yöntemlerinin ardından hastanın ölmesi ya da hastalığın kendini yinelemesi verilebilecek örneklerdendir.

- **Gözlem Süresi**

  Kişiye uygulanan tedavi ya da yapılan operasyon sonucu kişinin ölmesine, hastalığın nüksüne ya da iyileşmesine kadar ki geçen zamandır.

- **Hayatta kalma(yaşam) fonksiyonu**

  İncelenen olay gerçekleşmesi(ya da gerçekleşmemesi) zamanına kadar ki hayatta kalma olasılığını yansıtır.

- **Yaşam olasılık yoğunluk fonksiyonu**

  Hayatta olan bir bireyin t zamanına kadar ne kadar daha süre ile hayatta kalabileceğini gösterir.

- **Ani ölüm oranı**

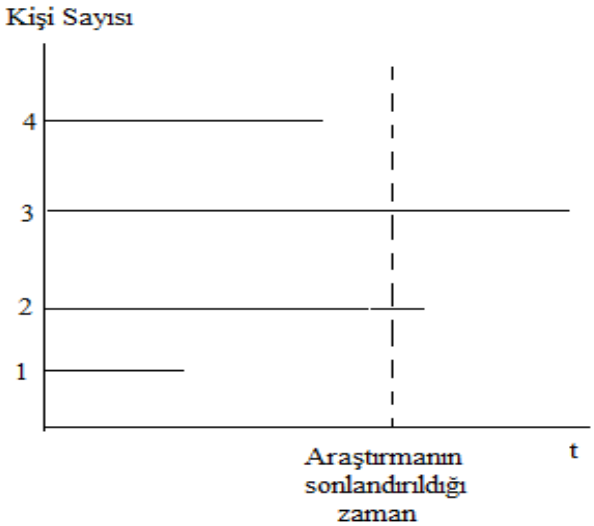
  Hayatta olan bir kişinin belli bir sürede ölmesi ihtimalidir.

- **Ölüm oğunluk Fonksiyonu**

  Hayatta olan bir kişinin t zamanında ölmesi olasılığıdır.

## 3.2. Yaşam Analizinde Sansürlü Veri Türleri

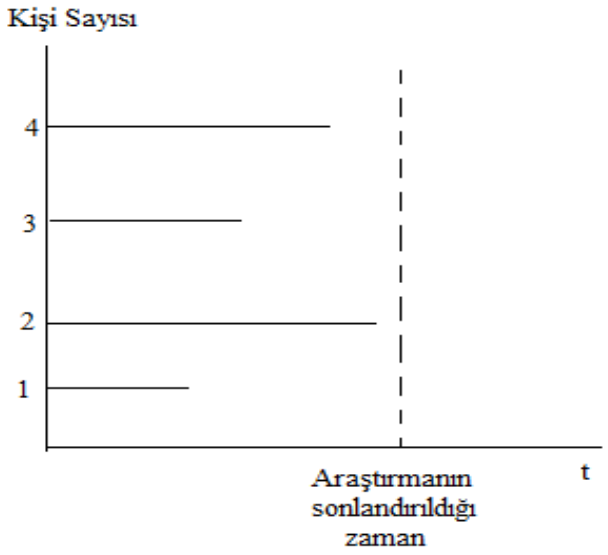
Araştırma yapılırken araştırılmak istenen canlı bireyler veya cansız nesneler araştırmadan çıkabilir, ölebilir veya ayrılabilirler. Ayrıca araştırma süresi zarfında incelenen olayı yaşamayan bireyler ya da nesnelerde olabilir. Bu verilere kayıp ya da sansürlü veriler denir.




**Şekil 3.2.** Sansürlü veri

İncelenen olayı yaşamadan araştırmadan çıkan veriler için hayatta kalma süresi araştırma süresi kadardır. Analizin düzgün bir şekilde yapılması için kayıp verilerin aydınlatıcı bir biçimde ayırt edilmesi gerekmektedir.

Araştırma başlangıcından itibaren araştırmaya dahil olan ve araştırma sonlanmadan incelenen sonuca varan verilere ise sansürsüz veriler denir.



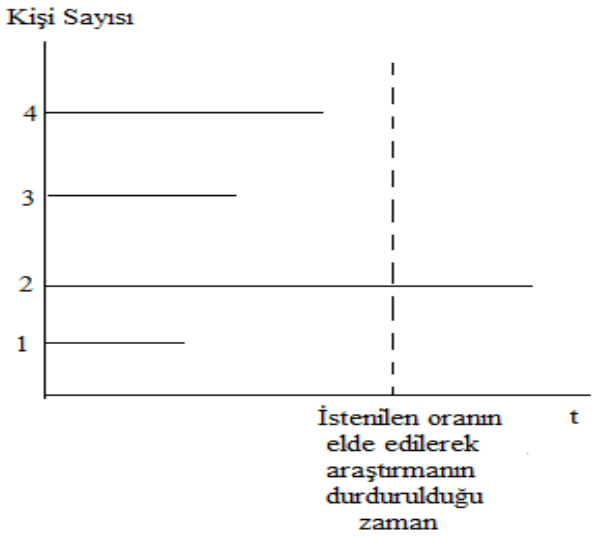

**Şekil 3.3.** Sansürsüz veri

### 3.2.1. 1.tip sansürlü veriler

Çalışmanın başlama ve sonlanma zamanları bellidir. Çalışmaya başlanmadan önce deneklerin ne kadar süre inceleneceği kesin olarak bilinir.

### 3.2.2. 2.tip sansürlü veriler

Araştırmaya başlamadan önce incelenen sonucun sayısı ya da oranı bellidir. Örneğin; meme kanseri hastalarında nüks araştırılan bir çalışmada, çalışmaya başlamadan önce %60'lık nüks oranı hedeflenir. Elde edilince çalışmanın sonu beklenmeden çalışma durdurulur. Çalışma durduktan sonra gelişen nüks hastaları ise 2.Tip sansürlü veri olarak adlandırılır.




**Şekil 3.4.** 2.tip sansürlü veri

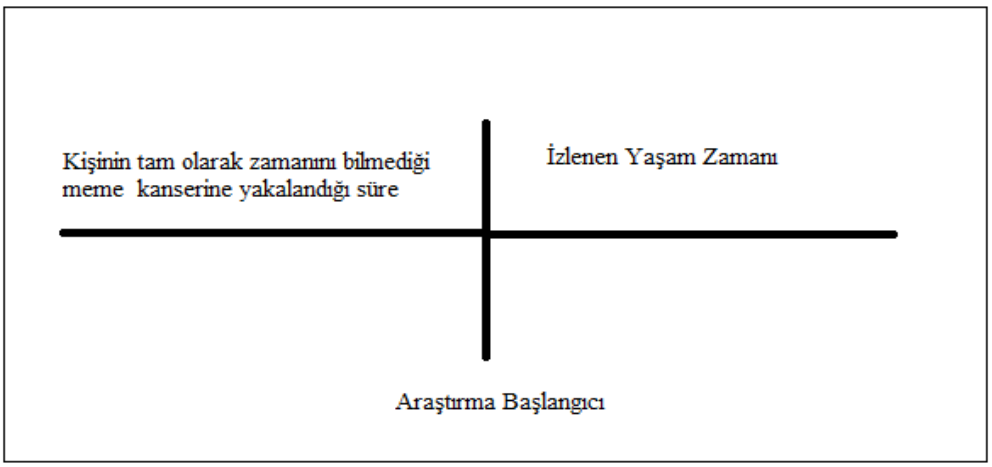
Meme kanserindeki nüks araştırılmasında önceden belirlenen %60'lık oran elde edilince çalışma durdurulmuştur. Buradaki 2.hasta 2.tip sansürlü veridir.

### 3.2.3. Doğru sansürlü veriler

En çok rastlanan sansürlü veri türüdür. Doğru sansürleme, araştırma yapılan süre boyunca canlı bir bireyin ya da cansız bir nesnenin incelenen olayı yaşamamasıdır ya da araştırma bitimi zamanından önce çalışmadan ayrılmasıdır.

### 3.2.4. Sol sansürlü veriler

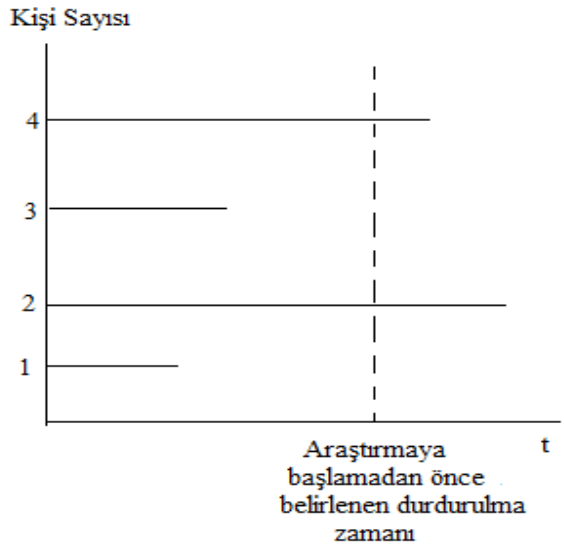
Araştırma yapılmadan önce incelenen olayın zamanı bilinmeden gerçekleştiği verilerdir. Örneğin; 145 ay boyunca izlenen meme kanseri hastalarının bazılarının araştırmaya başlamadan önce meme kanseri olması durumudur fakat meme kanserine yakalandığı zaman tam olarak bilinmemektedir.




**Şekil 3.5.** Soldan sansürleme

### 3.2.5. Sağ sansürlü veriler

Araştırılan bireyler ya da nesneler araştırma süresi zarfında incelenemez hale gelir. Bu tip verilere sağ sansürlü veriler denir. Örneğin araştırma 145 ay boyunca izlenen meme kanseri hastaların yeni gelen ışın makinesi ile kanser hücrelerini yok etmesidir. Araştırma bitimi yani 145 ay sonunda incelenen sonuca vardığı için yani ışın makinesinin kanser hücrelerini yok ettiği bireyler sansürsüz, ışın makinesine pozitif veya negatif yanıt vermeyip kanser hücreleri taşıyan bireyler sağdan sansürlü denir.




**Şekil 3.6.** Sağ sansürleme

2. ve 4. Hastalar sağ sansürlü verilerdir.

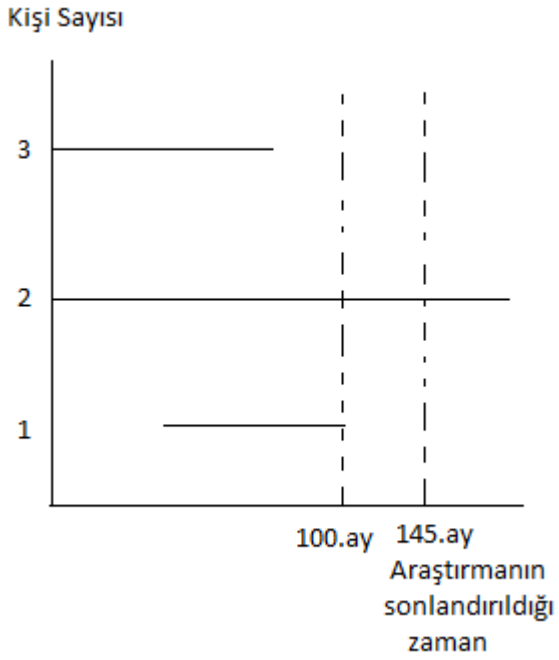
### 3.2.6. Aralıklı sansürlü veriler

Zaman periyotlarına ayrılarak araştırılan verilerdir. Genel olarak incelenen konu ölüm olan araştırmalarda tercih edilmektedir. Örneğin 2 sene izlenen meme kanseri hastalarının 6 aylık izlenme periyotlarında analizi yapılır. Ölüm olması zamanı tam olarak belli olmaz sadece hangi periyotlar arasında ölüm olduğu bilinebilir.

### 3.2.7. Rastgele sansürlü veriler

Yapılan araştırmalarda araştırmaya katılan bireylerin hepsinin araştırmaya katıldığı tarih aynı olmamaktadır. Araştırma başladıktan sonra araştırmaya katılan ve araştırma bitmeden araştırmadan çıkan, ölen, kaybolan, v.s veriler ya da araştırma başlangıcından itibaren çalışmaya dahil olan ve araştırma bitmesine rağmen incelenen sonuca ulaşılamayan verilere denir. Örneğin; 145 ay boyunca nüks gerçekleşip gerçekleşmediği izlenen meme kanseri hastalarının birkaçı araştırma başladıktan sonra

dahil olmuş fakat araştırma bitmeden ortadan kaybolmuştur. Birkaçı ise araştırma bitimi 145 ay. Sonunda nüks olmamıştır. Bu verilere rastgele sansürlü veriler denir.




**Şekil 3.7.** Rastgele sansürlü veri

Burada 3.birey araştırmaya araştırmanın başında katılmış ve araştırma bitmeden nüks olmuştur sansürsüz veridir. 2.birey ise araştırma bitmiş olmasına rağmen nüks gözlenmemiştir bu rastgele veridir. 1.birey ise araştırmaya sonradan katılmıştır ve 100.ayda araştırmadan sebebi bilinmiyorken çıkmıştır. Bu veriye de rastgele veri denilmektedir.

### 3.3. Yaşam Analizinde Kullanılan Fonksiyonlar

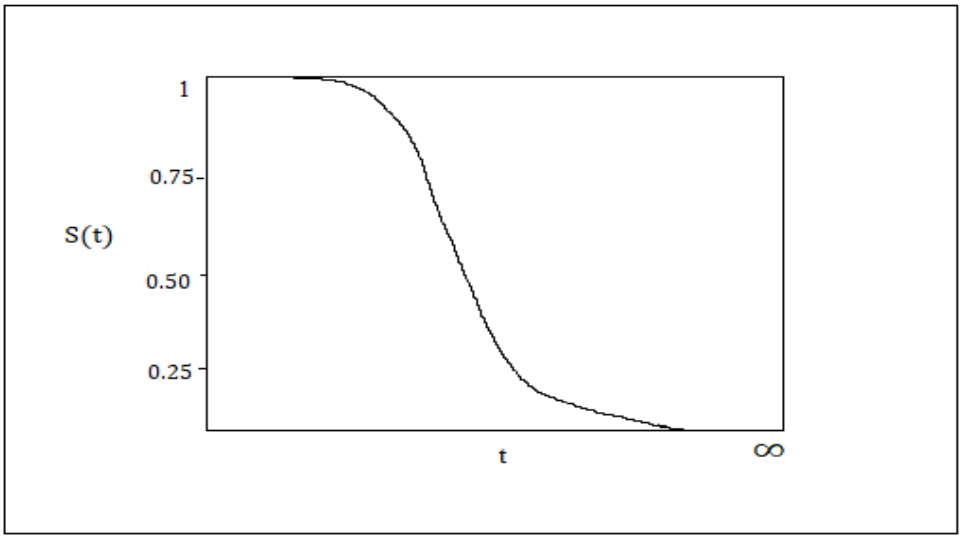
Yaşam analizinde verilerin doğru analiz edilip doğru sonuçlar ortaya çıkarmak için yaşam fonksiyonlarının tahmininin düzgün yapılması lazımdır. Verilerin incelenmesinde 3 fonksiyon yaşam fonksiyonu, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu önemlidir.

Bu fonksiyonlardan bir tanesi bilinirse, geriye kalan fonksiyonlarda bulunabilir.

#### 3.3.1. Yaşam fonksiyonu

Hayatta kalma süresi T olmak üzere;

Bir canlı bireyin ya da cansız bir nesnenin belli olan t anından daha fazla yaşama ihtimalidir. S(t) ile gösterilir.




**Şekil 3.8.** Yaşam Fonksiyonu

S(t) zamanla azalan bir fonksiyondur.

S(t)= 1 için t=0 ve S(t)=0 için $t = \infty$

t=0 iken; araştırmanın başında bütün kişilerin hayatta olma ihtimalleri %100'dür.

$t = \infty$ iken; çalışma için belirlenen gözlem süresi sonsuza dek sürerse elbette ki herkes öleceği için yaşam fonksiyonu 0'a iner.

S(t)= P(t'den daha uzun süre yaşama ihtimali)= P(T > t)

Yaşam fonksiyonun dağılım fonksiyonundan elde edilişi; $S(t) = 1 - F(t)$ şeklindedir.

F(t)=Bireyin ya da nesnenin t zamanından önce ölme (başarısızlık) ihtimalleridir (Lee ve Wang, 2003).

$$F(t) = P(T \le t) = \int_0^t f(x)dx \qquad 0 < t < \infty \qquad (3.1)$$

### 3.3.2. Olasılık yoğunluk fonksiyonu

Hayatta kalma süresini simgeleyen T, sürekli ve rastgele bir fonksiyonsa t ile $t + \Delta t$ süresi zarfında bireyin ya da nesnenin başarısızlık ihtimalidir. f(t) ile gösterilir.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \left[ \frac{P(t \le T < t + \Delta t)}{\Delta t} \right] \qquad (3.2)$$

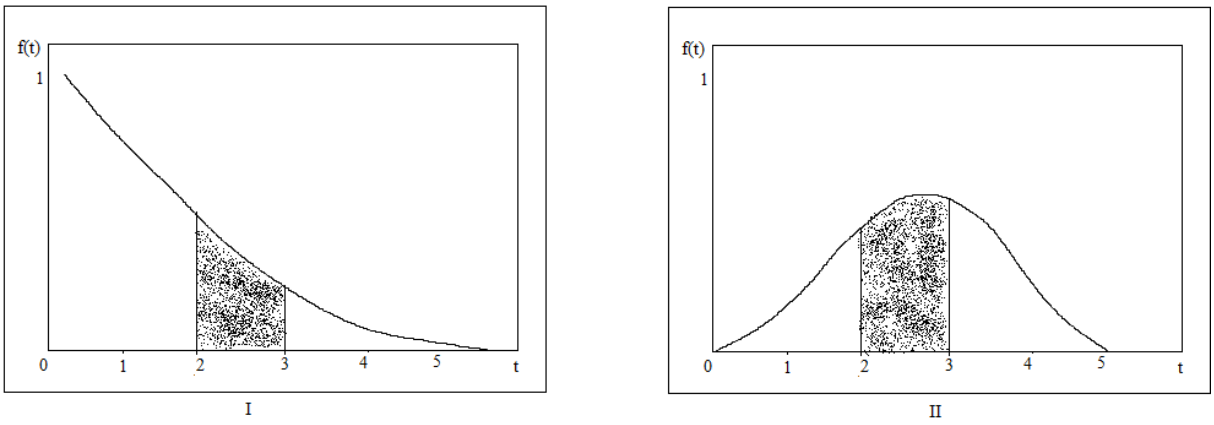
Olasılık yoğunluk fonksiyonun iki özelliği vardır.

a) f(t) fonksiyonu negatif değildir.

$f(t) \ge 0$ tüm değerleri için $t \in (-\infty, \infty)$

b) t ekseni ve yoğunluk eğrisi arasındaki alan 1'e eşittir.

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(t)dt = 1 \qquad (3.3)$$




**Şekil 3.9.** Olasılık yoğunluk fonksiyonu

**Şekil I;** Araştırmanın ilk zamanlarında başarısızlığın yüksek olmasına rağmen zaman geçtikçe azalış sergileyen başarısızlık tahminini ifade eder.

**Şekil II;** Olasılık eğrisi altında kalan alan renkli bölge başarısız(nüks) olan kişilerin oranına eşittir.

### 3.3.3. Hazard(Bozulma) fonksiyonu

Hazard fonksiyonu h(t) ile gösterilir. Hazard fonksiyonu ile yaşam fonksiyonu arasındaki fark; hazard fonksiyonunda incelenen olay aniden olma olasılığıdır.

Hazardın(bozulma) yüksek olduğu durumlarda, açıklayıcı değişken için regresyon katsayısının pozitif, hazardın düşük olduğu durumlarda ise açıklayıcı değişken için regresyon katsayısının negatif olduğunu söyleyebiliriz. Hazardın yüksek olduğu durumlarda ilgili değişkenin yüksek değerleri ile kötü bir tahmin yapıldığı, hazardın düşük olduğu durumlarda ise ilgili değişkenin yüksek değerleri ile iyi bir tahmin yapıldığını görebiliriz. Hazard oranı aynı zamanda göreceli ölüm oranı olarak da düşünülebilir (Armitage ve ark., 2008). Tehlike fonksiyonu için, bir bireyin yaşamının başlangıcından sonuna kadar hayatta kalması koşuluyla, küçük bir zaman aralığında bir olayı yaşama olasılığıdır (Walters, 2012).

Bu nedenle, t zamanında ölme riski olarak yorumlanabilir. t zamanına kadar yaşadığı bilinen bir bireyin $t + \Delta t$ zamanına kadar ölmesi riskine hazard fonksiyonu denir.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \left[ \frac{P(t \le T < t + \Delta t)}{\Delta t} \right] \qquad (3.4)$$

Birikimli dağılım fonksiyonu F(t) ve olasılık yoğunluğu fonksiyonu f(t) olduğu koşullarda tehlike fonksiyonu;

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} \tag{3.5}$$

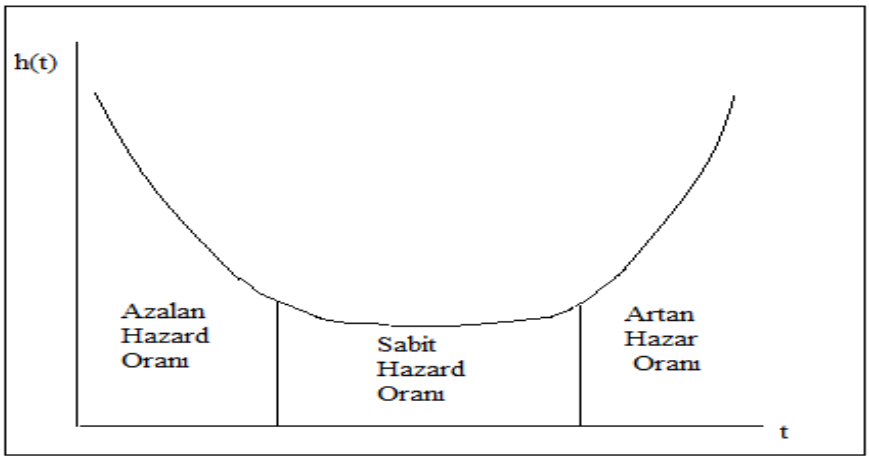
Biçiminde elde edilir. Hazard fonksiyonun yaşam fonksiyonundan elde edilişi;

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0}\left[\frac{P(t \le T < t + \Delta t) / T > t)}{\Delta t}\right] = \lim_{\Delta t \to 0}\left[\frac{P(t < T \le t + \Delta t)}{\Delta t P(T > t)}\right]$$
$$= \lim_{\Delta t \to 0}\left[\frac{P(t < T \le t + \Delta t)}{\Delta t S(t)}\right] = \lim_{\Delta t \to 0}\left[\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t S(t)}\right] = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)} \tag{3.6}$$

Hazard fonksiyonu aşağıdaki özellikleri sağlar:

I. $h(t) \ge 0$ ve (3.7)

II. $\int_t^{\infty} h(t)dt = \infty$ (Kleinbaum ve Klein, 2010). (3.8)




**Şekil 3.10.** Hazard fonksiyonları

### 3.3.4. Birikimli hazard fonksiyonu

Birikimli hazard fonksiyonu, yaşam süresince belirli bir t anına ilişkin elde edilen başarısızlık hızlarının birikimli fonksiyonu olarak ifade edilir. Birikimli hazard fonksiyonu H(t) ile gösterilir. Hazard fonksiyonun tanımı aşağıdaki gibidir:

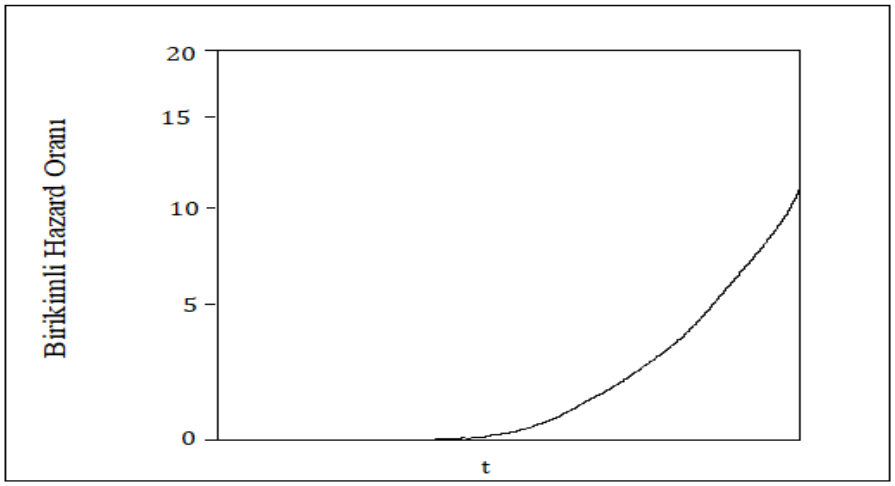
$$H(t) = \int_0^t h(x)dx \tag{3.9}$$

t=0 ise; $S(t)=1, H(t)=0$ olur.

t= $\infty$ ise $S(t)=0, H(t)=\infty$ olur.

Birikimli hazard fonksiyonun, yaşam fonksiyonundan elde edilmesi ise; $H(t)=-\log S(t)$ şeklindedir.

$0<H(t)<\infty$ Birikimli hazard fonksiyonu bu aralık arasında bir değer alabilir.




**Şekil 3.11.** Birikimli hazard fonksiyonu

### 3.4. Yaşam Analizinde Kullanılan Dağılımlar

#### 3.4.1. Üstel dağılım

Tek parametreli dağılımdır. Hazard oranı $\lambda$'dır. $\lambda$'nın aldığı değer büyük ise tehlike olasılığı fazladır ve sağkalım süresi kısadır fakat $\lambda$'nın aldığı değer küçük ise tehlike olasılığı azdır ve sağkalım süresi uzundur diyebiliriz (İnceoğlu, 2013). T~exp($\lambda$) şeklinde gösterilir.

Yaşam süresi T olan, $\lambda$ parametreli üstel dağılımın

- Olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(t;\lambda)=\begin{cases}\lambda.e^{-\lambda t}, t>0, \lambda>0\\ 0 \quad\quad , d.y\end{cases} \tag{3.10}$$

- Birikimli dağılım fonksiyonu;

$$F(t;\lambda)=\int_0^{\infty} f(t;\lambda)=1-e^{-\lambda t} \tag{3.11}$$

- Yaşam fonksiyonu;

$$S(t,\lambda)=\text{P(T>t)}=S(t,\lambda)=1-F(t;\lambda)=1-(1-e^{\lambda t})=e^{-\lambda t} \tag{3.12}$$

- Hazard fonksiyonu;

$$h(t,\lambda)=\frac{f(t,\lambda)}{S(t,\lambda)}=\frac{\lambda.e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda t}}=\lambda \tag{3.13}$$

- Birikimli hazard fonksiyonu;

$$H(t;\lambda)=-\log S(t;\lambda)=-\log\left\{\exp\left[-(\lambda t)\right]\right\}=\lambda t \tag{3.14}$$

şeklindedir.

### 3.4.2. Weibull dağılımı

İki parametreli dağılımdır. Burada $\wp$ ölçek parametresi ve $\lambda$ ise biçim parametresidir.

- Olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(t;\lambda,\delta)=\begin{cases}\delta.\lambda^{\delta}.t^{\delta-1}.e^{-(\delta-1)^{\delta}} & ,t>0,\lambda,\delta>0\\ 0 & ,d.y\end{cases} \tag{3.15}$$

- Birikimli dağılım fonksiyonu;

$$F(t;\lambda,\delta)=\int_0^{\infty}\mathrm{f}(t;\lambda,\delta)=1-e^{(\lambda t)^{\delta}} \tag{3.16}$$

- Yaşam zamanı fonksiyonu;

$$S(t;\lambda,\delta)=1-F(t;\lambda,\delta)=1-\left[1-e^{(\lambda t)^{\delta}}\right]=e^{-(\lambda t)^{\delta}} \tag{3.17}$$

- Hazard fonksiyonu;

$$h(t;\lambda,\delta)=\frac{f(t;\lambda,\delta)}{S(t;\lambda,\delta)}=\delta.\lambda^{\delta}.t^{\delta-1} \tag{3.18}$$

- Birikimli hazard fonksiyonu;

$$H(t;\lambda,\delta)=-\log S(t;\lambda,\delta)=-\log\left\{\exp\left[-(\lambda t)^{\delta}\right]\right\}=(\lambda t)^{\delta} \tag{3.19}$$

Hazard fonksiyonu $\delta=1$ olduğunda zaman ilerledikçe sabit kalır. $\delta>1$ olduğunda zaman ilerledikçe artar. $0<\delta<1$ olduğunda zaman ilerledikçe azalır.

### 3.4.3. Gamma dağılımı

$T_1,T_2,...T_k$ bağımsız ve $\lambda$ parametreli üstel dağılıma (gamma dağılımı üstel dağılımın daha genel şeklidir) sahip olsun.

Gamma dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu ve dağılım fonksiyonu;

$$f(t;k,\lambda)=\begin{cases}\dfrac{\lambda}{\Gamma(k)}(\lambda t)^{k-1}.e^{-(\lambda t)} & ,\lambda>0,k>0\\ 0 & ,d.y\end{cases} \qquad (3.20)$$

$\lambda=1$ olmak üzere; olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$f(t;k,\lambda)=\frac{1}{\Gamma(k)}t^{k-1}.e^{-t} \qquad (3.21)$$

- Birikimli dağılım fonksiyonu;

$$F(t;k,\lambda)=\int_0^t f(t;k,\lambda)=\int_0^t\frac{t^{k-1}.e^{-t}}{\Gamma(k)}=\frac{\Gamma_t k}{\Gamma(k)} \qquad (3.22)$$

- Yaşam fonksiyonu;

$$S(t;\lambda,k)=1-F(t;\lambda,k)=1-\frac{\Gamma_t k}{\Gamma(k)} \qquad (3.23)$$

- Hazard fonksiyonu;

$$h(t;\lambda,k)=\frac{f(t;\lambda,k)}{S(t;\lambda,k)}=\frac{t^{k-1}.e^{-t}}{\Gamma(k)-\Gamma_t k} \qquad (3.24)$$

k=1 olduğunda bozulma oranı $\lambda$ olan üstel dağılıma dönüşmektedir.

$k=\frac{n}{2}$ ve $\lambda=\frac{1}{2}$ değerleri aldığında gamma dağılımı n serbestlik dereceli dağılıma dönüşmektedir.

k tam sayı değeri olduğunda gamma dağılımı k ve $\lambda$ parametreli erlang dağılımı olarak adlandırılır.

### 3.4.4. Log-normal dağılım

$T>0$ için; $X=\log T\sim N(\mu,\sigma^2)$ şekline log-normal dağılım denir.

- Olasılık yoğunluk fonksiyonu;

$$\mathrm{f(t)}=\frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}}\exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\log t-\mu}{\sigma}\right)^2\right] \quad -\infty<\mu<\infty,\sigma>0,t>0 \qquad (3.25)$$

- Yaşam fonksiyonu;

$$\mathrm{S}(t)=1-F(t)=\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\int_t^\infty\frac{1}{t}\exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log t-\mu)^2\right]dt=1-\phi\frac{\log t-\mu}{\sigma} \qquad (3.26)$$

- Hazard fonksiyonu;

$$h(t)=\frac{\left(\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}\right)\exp\left[\frac{-\left(\log e^{-\mu}t\right)}{2\sigma^{2}}\right]}{1-\Phi\left[\frac{\log\left(e^{-\mu}t\right)}{\sigma}\right]} \tag{3.27}$$

### 3.5. Yaşam Analizi Yöntemleri

Yaşam Analizi, veri yapılarına göre test edilerek hipotezlere bağlı olarak yaşam tablosu yöntemi, kaplan-meier yöntemi, cox regresyon yöntemi altında üç başlık altında incelenir. Bu çalışmada cox regresyon modeli daha detaylı incelenecektir.

#### 3.5.1. Yaşam tablosu yöntemi

Yaşam tablosu yöntemi, tıp alanındaki istatistik araştırmalarında istatistikçilerin tercih ettiği en eski istatistiksel yöntem çeşididir (Cox, 1972). Tıbbi bilimcilerin yanı sıra nüfus araştırmacılarının ülke, yaşam alanı, hayat olasılıklarının araştırılmasında da bu yöntem tercih edilmektedir. Yaşam tablosu metodu, incelenen vakanın sonuçlarının, inceleyen kişi tarafından belirlediği süre periyotları içerisinde grup haline getirerek sonuca ulaştığı bir yöntemdir. Bu yöntemde toplam hasta sayısının çok fazla olduğu araştırmalarda (n >= 200) tercih edilmesi gerekmektedir.

Hastalar araştırmaya araştırmanın devam ettiği herhangi bir süre zarfında (bir yıl, bir ay, vs) dahil olabilir. Bu belirlenen zaman periyotlarının sonuna kadar düzenli şekilde gözlenecekleri gibi belirli bir anda çıkabilir (ölüm), çalışmadan ayrılabilir (hastalık belirtisinin ortadan kalkması) veya öğrenilmek istenen sonucu göstermek (ilaca cevap) özelliği gösterebilir. Örnek verecek olursak kanser hastaların ilk 3 ayda %30'unun, araştırmanın ilk 1.yılında ise %40'ininöldüklerini, %30'luk kısımda hayatta olan hasta dilimini düşünelim. 1.yıldaki %70'lik bir ölüm oranı ile hayat kalan %30'luk bir hasta periyodunun ortalama yaşam sürelerinin olasılıklarını düşünerek yanlış ve taraflı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu sebeplerden ötürü incelenen vakanın sonuçlarının, inceleyen kişi tarafından belirlediği süre periyotları içerisinde grup haline getirerek sonuca ulaştığı bir yöntemdir.

#### 3.5.2. Kaplan-Meier yöntemi

Parametrik olmayan Kaplan-Meier yöntemi hayatta kalma sürelerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılır.

Gözlenen bireylerin araştırmanın içine girdikleri zaman mutlaka bilinmelidir.

Hastalığın teşhisinin konulduğu tarih bilinmelidir.

Sansürlü verilerin meydana geldiği süre bilinmelidir.
Öğrenilmek istenilen konu ile sansürlü verilerin ikisinin beraber aynı zamanda meydana gelmemesi gerekmektedir.

Bu yöntemi diğer yaşam analizi yöntemlerinden ayırt eden özelliği hayatta kalma zamanının bulunmasında kayıp verileri analize almamaktadır. Kaplan-Meier tahmin edicileri, bir iş kaybından sonra insanların işsiz kalma sürelerini, makine parçalarının arızalanma zamanlarını veya meyvelerin toplanmadan önce bitkiler üzerinde ne kadar süre kalacağını ölçmek içinde kullanılabilir (Meyer, 1988). Yaşam tablosu metoduna nazaran esas fark araştırma yapan kişinin ortaya koyduğu zaman zarfları etrafında değil, meydana gelen her incelenen olayda (ölüm, nüks, başarısızlık) yeni sürelerde tahmin yapılmasıdır.

Kaplan-Meier metodunda hayatta kalma sürelerinin tahminleri, adım adım yapılmaktadır. Bir önceki incelenen olayın meydana gelmesinden sonra, yeni olay oluşumuna dek, başka olay meydana gelmemesi sebebiyle tahmin değişmeyerek aynı kalır. Araştırma süresi sonlandığı zaman gözlenmesi süren denek var ise, son incelenen olayın meydana gelme anındaki birikimli sağkalım olasılığı alınır (Cox, 2018). Kaplan-Meier yöntemi ile yaşam tablosu yöntemleri farklılaştıran en mühim unsur incelenen verinin sayısıdır. Araştırılan verinin sayısı çok ise yaşam tablosu metodunu, veri sayısı az ise kaplan-Meier yöntemi metodunu kullanmaktır (Karagöz, 2015).

## 4. COX REGRESYON ANALİZİ

### 4.1. Cox Regresyon Modeli

Cox regresyon, yaşam zamanı sürelerini modellemek için 15 Temmuz 1924, İngiltere doğumlu David Cox adlı istatistikçi tarafından önerilen bir regresyon analizidir. Cox'un önerileri (Collett, 2015) ve Kalbfleisch ve Prentice'in eklemeleri ve kattıklarıyla şimdiki ehemmiyetini kazandığını belirtmiştir (Kalbfleisch ve Prentice, 2011). Bir cox model, yaşam süresi üzerinde açıklayıcı değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için kullanılmaktadır. Yaşam çözümlemesinde yaşam süresini etkileyen faktörleri belirlemek için kullanılan yaşam modellerinden en yaygın olanı cox regresyon modelidir.

Bir cox modelde; her türlü açıklayıcı değişken için katsayıların anlamlılığının incelendiği modeldir. Cox modeli, hayatta kalma verilerini analiz etmek için iyi bilinen bir istatistiksel tekniktir. Bu regresyon, zamanla değişen açıklayıcı değişkenlerin hayatta kalma süresi üzerindeki etkisini araştırmak için kullanılabilmektedir (Kleinbaum ve Klein, 2011). Cox model, hayatta kalma verilerini bir modele dayanarak analiz eder.

Hayatta kalmaya ait birçok değişkenin etkilerini aynı zamanda araştırmaktır. Veriler analizde kullanıldığı zaman hayatta kalmanın etkilerini diğer değişkenlerin etkilerinden ayırmaktadır. Ancak biliniyor ki, hayatta kalmanın üstünde diğer değişkenlerin de etkisi vardır (Walters, 2012).

**Cox Regresyon Modelinin Dört Temel Varsayımı:**

Açıklayıcı değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerindeki etkileri logaritmik doğrusal fonksiyon olması gerekir.

Hazard fonksiyonu ile açıklayıcı değişkenlerin logaritmik doğrusal fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır. Zaman ekseni boyunca herhangi iki bireyin hazard oranı sabittir. Çalışma süresince değişmeyen canlı bir birey ya da cansız bir nesne için açıklayıcı değişken değerleri çalışmanın başlarında elde edilmiştir (Özdamar, 2004).

Cox regresyon modeli ölüm riskinin orantılı olmaması durumunda tabakalandırılmış ve genişletilmiş cox regresyon modelleri kullanılmaktadır (Sertkaya ve ark., 2005). Cox regresyon modeli şu anda oransal bozulma modeli olarak da bilinmektedir. Yarı parametrik bir yaşam modeli ve bir regresyon yöntemidir.

Regresyon; değişkenler, bağımsız değişkenler veya belirleyici olarak da bilinen bağımlı değişken ile açıklayıcı değişkenler arasındaki ilişkiyi araştıran istatistiksel bir tekniktir. Bu nedenle, cox regresyon (veya orantılı risk regresyon), birkaç risk faktörünün sağkalım üzerindeki etkisini analiz etmeyi sağlar. Bu faktörler kesikli veya sürekli olabilmektedir. Cox regresyon aynı zamanda tek değişkenli veya çok değişkenli modellerde birkaç faktörün sağkalım üzerindeki etkisi aynı anda değerlendirmesine izin verir.

Bitiş noktasının olasılığı (ölüm veya başka herhangi bir olay, örneğin hastalığın nüksü) tehlike olarak adlandırılır. Sağ kalım analizi çalışmalarında bireylerin bir kısmı ölmekte, bir kısmı sağ kalmaktadır. Sağ kalan bireylerden bazıları çalışmadan kaybolabilir veya çalışmayı farklı nedenlerden dolayı terk edebilir. Bu tür verilere sansürlü veriler denir. Sansürlü verilerle analiz etmeyi kolay hale getiren ve zaman içerisindeki değişimi dikkate alan bir metoda ihtiyaç olmuştur. Cox sayesinde ortaya çıkan cox regresyon modeli bu gereksinimi karşılayan bir yöntem olmuştur (Cox, 1972). Bir bireyin hayatta kalma zamanını simgeleyen sürekli rastgele değişkeni (T) ve $\mathbf{X}$, bu bireyle ilgili bilinen bağımsız değişkenler vektörü olduğuna $\mathbf{X}$ verildiğinde tek değişkenli T'nin hazard fonksiyonu,

$$h(t,x) = h_0(t)\exp(\beta' x) \qquad (4.1)$$

biçimindedir. Cox'un 1972'de incelediği model,

$$h(t/x) = h_0(t)\,\mathrm{e}^{(\beta_1 X_1+\beta_2 X_2+\beta_3 X_3+...,\beta_p X_p)} = \left[h_0(t)\right] x e^{\beta' x} \qquad (4.2)$$

biçimindedir. Burada;

$(x_1,...,x_p)$ =açıklayıcı değişkenler vektörü

$\beta'$ = regresyon katsayıları vektörü

$h(t/x)$ = hazard fonksiyonu

$h_0(t)$ ise x=0 olan bir bireyin temel hazard fonksiyonu şeklinde gösterilmektedir (Pettitt ve Daud, 1990)

Denklemde iki bilinmeyen parametre içermektedir. Bunlar regresyon parametresi β ve temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ 'dır.

X verildiğinde T'nin yaşam fonksiyonu,

$$S(t,x) = \exp\left(\int_0^t h'u, x\right) du = S_0(t)^{\exp(\beta' x)} \qquad (4.3)$$

Olmaktadır (Kleinbaum ve Klein, 2011).

Buradaki, $X_1 ... X_k$ ortak değişkenlerdir. Buradaki ortak değişkenler kategorik ya da sürekli değişken olabilir. Örnek verecek olursak; kan basıncı, yaşam süresine etkide bulunan yaş, sıcaklık gibi sürekli değişkenler ya da histolojik evreler, hastalığın evresi gibi kategorik değişkenler olabilir. Yukarıdaki denklemin her iki tarafını $h_0(t)$ ile bölerek ve logaritmalar alarak:

$$\ln\left(\frac{h(t)}{h_0(t)}\right) = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + ..., \beta_p X_p \qquad (4.4)$$

$h(t)/h_0(t)$ oranına hazard oranı denir. Katsayılar $\beta_1,...,\beta_p$ cox regresyonu ile tahmin edilir ve çoklu lojistik regresyona benzer şekilde yorumlanabilir. Cox regresyon klasik çoklu doğrusal regresyon veya lojistik regresyon gibi diğer regresyon yöntemlerine benzer fakat birkaç etkileyici değişkenin hedef değişken üzerindeki etkisi aynı anda araştırılacaksa, cox regresyon kullanılır (Ziegler ve ark., 2007). Cox regresyon hayatta kalma süresine sabit bağımsız değişkenlerin etkisini açıkladığı gibi, zamana bağlı bağımsız değişkenlerinde yaşam süresine etkisini ortaya koyar.

### 4.2. Zamana Bağlı Açıklayıcı Değişkenlerde Cox Regresyon Uygulanması

Bağımsız değişken verisi çoğu araştırmada uzun bir süreçte oluşturulmaktadır. Bu değişkenler kandaki sodyum potasyum miktarı, kan basıncı, hastanın kilosu, tedavi şekli, hastanın yaşı, vücuttaki hormonların düzeni v.s gibi durumlar belirlenen dönemsel zaman dilimlerinde elde edilebilir. Zamana bağlı bağımsız değişkenler olduğu gibi, zamandan bağımsız (sabit) değişkenlerde (hastalık türü, hastalık kaynağı, hastalığa yakalanma yaşı, cinsiyet v.s) vardır. Zamana bağlı bağımsız değişkenler sürekli değişiklik gösterdiğinden sabit değişkenlere göre daha komplikedir. $x_1,...,x_p$ zamandan bağımsız değişkenler ve $x_1(t),...,x_{p2}(t)$ zamana bağlı değişkenler olmak üzere açıklayıcı değişkenler,

$$x(t) = (x_1,...,x_{n1}, x_1(t),...,x_{n2}(t)) \tag{4.5}$$

şeklindedir. Buna göre β ve δ açıklayıcı değişkenlerin katsayılar vektörü olmak üzere, cox regresyon modeli aşağıdaki gibidir.

$$h(t, x(t)) = h_0(t)\exp\left[\sum_{i=1}^{n}(\beta_i x_i) + \delta_i(x_i g_i(t))\right] \tag{4.6}$$

n kaç tane açıklayıcı değişken olduğunu gösterir. $g_i(t)$ ise i.tahmin edicinin zamanın fonksiyonunu açıklamak için kullanılır.

Zamana bağlı değişkenler olduğu durumda, cox regresyon modeli zamandan bağımsız değişkenleri ve zamanın bazı fonksiyonları $g_i(t)$ ile bu değişkenlerin çarpımını içeren bir modele genişlemektedir.

### 4.3. β Katsayılarının Cox Regresyon Modelinde Bulunması

Cox regresyon analizinde, bağımsız değişkenlerin etkilerini bulmak için beta katsayılarının tahmininin bulunması gerekmektedir. Bulunan bu etkiye hazard oranı denir. Bağımsız değişkenlerin katsayı tahminleri en çok olabilirlik yöntemi ile yapılmaktadır. Cox regresyon modeli için olabilirlik fonksiyonu $\left(\beta_j^{'}\right)$ile gösterilir. $\left(\beta_j^{'}\right)$olabilirlik fonksiyonunun en yüksek seviyeye çıkarılmasıyla bulunur. r tane birbirinden farklı yaşam zamanı içinden n kadarı dizilmiş olsun. $t_i$ i.birim için olayın gerçekleştiğini (nüks) varsayarsak n tane yaşam süresi $t_1 < t_2 < ... < t_n$ şeklinde gösterilir. $x_i$ açıklayıcı değişken vektörlü bir olayın $t_i$ anında ölüm (nüks) olması ihtimalinin hazard fonksiyonlarının oranı olarak ifade edilir.

$$\text{Bozulma(Hazard) Oranı}= \frac{\exp(\beta' \mathrm{x}_i)}{\sum_{j \in \Re(t_i)} \exp(\beta' \mathrm{x}_j)} \tag{4.7}$$

n birbirinden ayrı başarısızlık sürelerinin tehlike oranlarıyla çarpımıyla kısmı benzerlik fonksiyonu elde edilir. β katsayıları kısmi benzerlik fonksiyonu yardımıyla bulunur. Cox regresyon modeli için olabilirlik fonksiyonu;

Kısmi Benzerlik Fonksiyonu:

$$L(\beta) = \frac{\prod_{i=1}^{n} \exp(\beta' x_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta' x_j)} \tag{4.8}$$

şeklinde ifade edilir. Burada $\mathrm{x}_i$ i.sıralı yaşam zamanını gösterir. Olabilirlik fonksiyonunda toplam sembolü, $(t_i)$ zamanında tehlikede olan bireyler üstünden $\exp(\beta' x)$ toplamıdır.

### 4.4. β Katsayılarının Önemliliğinin Test Edilmesi

Modeldeki bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin anlamlı olup olmadığına bakılır. Bu önemliliğin bakılması için wald testi, olabilirlik oran testi ve skor testlerinden biri kullanılmalıdır.

#### 4.4.1. Wald testi

Beta katsayılarının en çok olabilirlik tahminlerinden faydalanılır. Bir analiz çalışmasındaki açıklayıcı değişkenlerin incelenen sonuç için anlamlı olup olmadığına karar verir. Yokluk hipotezi için test istatistiği standart normal dağılıma uyar.

$H_0: \beta = 0$
$H_1: \beta \neq 0$ hipotezine bakılacaktır.

$\beta$ parametresinin en çok olabilirlik tahmininin $\left(\hat{\beta}_j\right)$ standart hatasına $S\left(\hat{\beta}_j\right)$ bölünmesi ile elde edilen istatistik standart normal dağılıma uymaktadır. Wald istatistiği;

$$W = \frac{\hat{\beta}_j}{S\left(\hat{\beta}_j\right)} \tag{4.9}$$

biçimindedir. $\beta$ parametresinin en çok olabilirlik tahmininin karesinin standart hatasının karesine bölündüğünde, Wald istatistiği ki-kare dağılımına uymaktadır.

$$W = \frac{\left(\hat{\beta}_j\right)^2}{\left(S\left(\hat{\beta}_j\right)\right)^2} \sim \chi^2 \qquad (4.10)$$

Şeklindedir (Alpar, 2013).

Serbestlik derecesi t olan ki-kare dağılımda anlamlılık;

- $W > X_t^2$ $H_0$ hipotezi reddedilerek bahsi geçen değişkenin incelenen olay için anlamlı olduğu söylenir. Araştırılan sonuca etkisi vardır.
- $W < X_t^2$ $H_0$ hipotezi kabul edilerek bahsi geçen değişkeninin model için anlamlı olmadığına karar verilir. Araştırılan sonuç için önemi yoktur.

Wald testi, genellikle en çok olabilirlik tahmin edicisi ile elde edilen parametreler üzerinde yapılan bir hipotez testidir .

### 4.4.2. Olabilirlik oran testi

Olabilirlik oran testi sapma testi olarak da adlandırılır. Bağımsız değişkenlerin önemliliği olabilirlik oran testi ile bulunur. Modelde iki ya da daha çok sınıfı olan açıklayıcı değişkenin olması durumunda ve aynı zamanda birden fazla değişkenin modele katılması durumunda katsayı anlamlılığının hesaplanması maksadıyla kullanılır. Olabilirlik oran testinin özellikle örneklemin küçük olması veya parametrelerin büyük olması gerekmelidir (Agresti ve Kateri, 2011).

$$LR = -2\log\left(\frac{L_X}{L_Y}\right) \qquad (4.11)$$

$L_X$ =Bütün modelin olabilirlik değeridir.

$L_Y$ = Modelde hepsi farklı “y” tane ve sağkalım süresine önemli katkısı olan diğer bir modelin olabilirlik değeridir.

t serbestlik derecesinde ki-kare dağılımına uymaktadır.

- $LR > X_t^2$ $H_0$ hipotezi reddedilerek ve modelin anlamlı olduğunu söylenebilir. En az bir regresyon katsayısının sıfırdan farklı olduğu söylenebilir.
- $LR < X_t^2$ $H_0$ ve kabul edilerek modele dahil edilen değişkenlerin hazard fonksiyonunun açıklanmasında etkili olmadığı görülür.

### 4.4.3. Skor testi

Skor testi lagrange çarpanı olarak adlandırılır. En büyük avantajı en çok olabilirlik tahmininin hesaplanması gerekmediğinden hesaplama işlemlerini çok fazla

kısaltır. Skor testi, L'nin birinci türevinin karesinin, L' nin ikinci türevine bölümünden elde edilir (Şahin, 1999).

$$S = \frac{(L')^2}{(L'')} \tag{4.12}$$

şeklindedir. Serbestlik derecesi tahmin edilen parametrenin sayısına göre olacak şekilde ki-kare dağılımına uymaktadır. Tahmini yapılmasını istediğimiz parametre sayına p diyecek olursak;

- $S > X_p^2$ ise $H_0$ hipotezi reddedilerek ve modelin anlamlı olduğunu söylenebilir. En az bir regresyon katsayısının sıfırdan farklı olduğu söylenebilir
- $S < X_p^2$ $H_0$ ve kabul edilerek modele dahil edilen değişkenlerin hazard fonksiyonunun açıklanmasında etkili olmadığı görülür.

### 4.5. Cox Regresyon Analizinde Model Seçim Yöntemleri

#### 4.5.1. İleriye doğru seçim yöntemi

Sadece sabit olan değişken ile analize başlanarak değişkenler bir bir dahil edilir. İlk dahil olan değişken bağımlı değişken ile en yüksek korelasyon sayısına sahip olan değişkendir. Her adımda anlamlılığına karar verilen ($p<0.05$) olan değişken eklenerek modele anlamlı olup olmadığına bakılır.

#### 4.5.2. Geriye doğru seçim işlemi

Bu yöntem ileriye doğru yönteminin tam tersidir. Önce bütün değişkenler modele alınır. Sonrasında anlamlı görülmeyen değişkenler ($p<0.10$) birer birer modelden çıkarılır en son kalanlar model için anlamlı değişkenlerdir.

#### 4.5.3. Adımsal seçim yöntemi

Bağımlı değişkeninin üzerinde en çok etkisi olan açıklayıcı değişkenlerin hangisi olduğunu bulduktan sonra, bu değişkenlerin birbirleri üzerindeki anlamı olmayan ve bağımlı değişken üzerindeki en çok etkisi olan değişkenler seçilir. Bütün değişkenler analize alınır ve adım adım anlamlılıklarına bakılarak ($p<0.05$) elenerek gider en son kalan bağımsız değişkenler incelenen olay üzerinde etkisi var demektir.

#### 4.5.4. Enter yöntemi

Bütün değişkenleri tek bir modelde alan ve anlamlılıklarını inceleyen modeldir ($p<0.05$).

## 5. UYGULAMA

Çalışmada, 186 meme kanseri hastasına ilişkin veriler kullanılmıştır. Meme kanseri tanısı konan kadın hastaların ilk nüks atağına kadar geçen süre takip edilmiştir. Sabit ve zamana bağlı açıklayıcı değişkenler durumunda kullandığımız cox regresyonu kullanarak hastaların nüks durumunu etkileyen prognoz faktörleri belirlenmiştir. 186 tane olan hasta verileri yapılacak olan uygulamada SPSS 15 programı kullanılmıştır.

**Çizelge 5.1.** Değişkenler ve düzeyleri

| Değişken | Değişken Sınıfları | Toplam Sayı | Yüzde(%) |
|---|---|---|---|
| Durum | 1. Nüks var<br>2. Nüks yok | 137<br>49 | 73,7<br>26,3 |
| ER<br>(Kadınlık Hormonu Reseptörü) | 1. Pozitif<br>2. Negatif | 121<br>65 | 65,1<br>34,9 |
| PR(Doğurganlık ve adet döngüsü hormon reseptörü) | 1. Pozitif<br>2. Negatif | 118<br>68 | 63,4<br>36,6 |
| CERB-B2 Geni | 0. negatif<br>1. az dereceli saldırgan gen<br>2. orta dereceli saldırgan gen<br>3. yüksek dereceli saldırgan gen | 107<br>18<br>18<br>43 | 57,5<br>9,7<br>9,7<br>23,1 |
| Kanser Tipi | 1. invaziv duktal ca<br>2. lobuler ca<br>3. müsinöz ca<br>4. invaziv mikropapiller<br>5. atipik medüller ca<br>6. atipik nodüller ca<br>7. medüller ca<br>8. comade ca | 151<br>17<br>3<br>2<br>10<br>1<br>1<br>1 | 81,2<br>9,1<br>1,6<br>1,1<br>5,4<br>0,5<br>0,5<br>0,5 |
| Ameliyat Tipi | 1. Modifiye Radikal Mastektami<br>2. Lunpektomi<br>3. Lunpektomi+Aksiller Disek.<br>4. BasitMastektomi+SLN<br>5. Segmentel Mastektomi+AKS<br>6. Lunpektomi+SLN<br>7. Meme Koruyucu Cerrahisi<br>8. Kadrenektomi+lunpektomi+ aksiller diseksiyon | 127<br>4<br>35<br>8<br>4<br>5<br>2<br>1 | 68,3<br>2,2<br>18,8<br>4,3<br>2,2<br>2,7<br>1,1<br>0,5 |
| Tümörün yeri | 1. Sağ meme<br>2. Sol meme | 97<br>89 | 52,2<br>47,8 |
| Kemoterapi | 1. Görmüş<br>2. Görmemiş | 177<br>9 | 95,2<br>4,8 |
| Hormonterapi | 1. Görmüş<br>2. Görmemiş | 144<br>42 | 77,4<br>22,6 |
| Radyoterapi | 1. Görmüş<br>2. Görmemiş | 97<br>89 | 52,2<br>47,8 |
| Tümör Büyüklüğü(cm) | 1. 0-2 cm arası<br>2. 2-5 cm arası<br>3. 3- 5 cm üstü | 37<br>129<br>20 | 19,9<br>69,4<br>10,9 |

Yukarıdaki tabloda elde edilen değişkenlerin betimleyici istatistikleri verilmiştir. Cox regresyon analizinde değişken düzeylerinden biri (genellikle etkenin olmadığı ya da hastalık üzerinde en az etkisinin olduğu düşünülen düzey) referans kategorisi olarak alınmakta ve değişken düzeylerinin yorumlanması buna göre yapılmaktadır. Bu çalışmada, modeldeki değişken β için parametresi ve standart hatası (S.H.), p değeri, hazard oranı (exp(β)) ile değişken düzeyleri için hazard oranının alt ve üst sınırları verilmiştir. β parametresinin pozitif değer olması bu düzeyin referans kategorisine göre daha fazla riskli olduğunu, β parametresinin negatif değer olması ise bu düzeyin referans kategorisine göre daha az riskli olduğunu göstermektedir. p değerine bakılarak araştırılan sonuç üzerinde hangi faktörlerin etkili olduğu bulunur. Hazard oranı exp (β) değeri ise etkili olan faktörlerin araştırılan sonuca için kaç kat daha tehlike içerdiğini göstermektedir. Bağımlı değişkenin hastanın nüks olup olmaması ve diğer değişkenlerin bağımsız değişken olarak ele alındığı cox regresyon analizi ileriye doğru seçim yöntemiyle ele alınmıştır. Elde edilen nihai sonuç çizelge 5.2'de verilmiştir.

**Çizelge 5.2.** İleriye doğru seçim yöntemiyle cox regresyon analizi

| **COX REGRESYON** | | | |
|---|---|---|---|
| | Beta | P | Exp( $\beta$ ) |
| Tümör Büyüklüğü | 0,269 | 0,009 | 1,308 |
| Kanser Kaynağı | 1,413 | 0,004 | 4,110 |
| Kemoterapi | 1,636 | 0,013 | 5,134 |
| Hormonterapi | 1,112 | 0,002 | 3,041 |

Analizler sonucunda; Tümör büyüklüğü(0,009<0,05), Kanser kaynağı(0,004<0,05), Kemoterapi(0,013<0,05), Hormonterapi(0,002<0,05) değişkenleri meme kanseri nüksü üzerinde etkili değişkenler olarak bulunmuştur.

- Buna göre tümör büyüklüğü arttıkça hastalığın nüks etme riski de artmaktadır.
- Ayrıca meme kanseri kaynağı süt bezleri olan hastaların nüks olma riski, meme kanseri kaynağı süt kanalı olan hastalardan yaklaşık 4 kat daha fazladır. (exp(β)=4,110)

- Hastaların kemoterapi görüp görmemesi etkili bulunmuştu. Buna göre hasta kemoterapi görmemiş ise, kemoterapi görmüş hastaya göre nüks riski yaklaşık 5 kat daha fazladır. (exp(β)=5,134)
- Son olarak hastaların hormonterapi görüp görmemesi etkili bulunmuştu. Buna göre hasta hormonterapi görmemiş ise, hormonterapi görmüş hastaya göre nüks riski yaklaşık 3 kat daha fazladır. (exp(β)=3,041)

Bağımsız değişkenlerden tümör büyüklüğünün kategorize edilerek modele alınması sonrasında çizelge 5.3'de ki sonuçlar elde edilmiştir.

**Çizelge 5.3.** Tümör büyüklüklerinin cox regresyon ile karşılaştırılması

| | B | Sig. | Exp(B) | Exp(B) 95,0% güven aralığı | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Alt | Üst |
| 0-2 cm tümör | | | | | |
| 2-5 cm tümör (1) | 0,314 | 0,451 | 1,369 | 0,605 | 3,098 |
| 5+ cm tümör (2) | 1,144 | 0,028 | 3,138 | 1,130 | 8,718 |
| Kemoterapi | 1,459 | 0,034 | 4,302 | 1,112 | 16,636 |
| Hormonterapi | 0,966 | 0,005 | 2,628 | 1,334 | 5,177 |
| Kanser kaynağı | 1,243 | 0,016 | 3,466 | 1,261 | 9,524 |

Bu tabloda tümör çapına bakılacak olursak diğer kemoterapi, hormonterepi ve kanser kaynağı hemen hemen yakın sonuçları elde edildiği görülmüştür. Kategorize edilmiş tümör büyüklüğünde ise tümör büyüklüğü 5 cm ve üzeri olan hastalarda risk 0-2 cm tümör büyüklüğündeki hastalara göre 3 kat daha fazladır.

Bağımlı değişkenin hastanın nüks olup olmaması ve diğer değişkenlerin bağımsız değişken olarak ele alındığı cox regresyon analizi geriye dönük seçim yöntemiyle ele alınmıştır. Yapılan geriye doğru seçim yöntemiyle incelediğimiz model için anlamsız olan açıklayıcı değişkenleri adım adım eleyerek en son anlamlı (sig<0.10) açıklayıcı değişkenleri bulmamıza olanak sağlar. Geriye dönük 14 adım sonrasında progesteron (PR) hormon reseptörü, cerb-b2 geni, Kanser kaynağı açıklayıcı değişkenleri etkili bulunmuştur. Bu değişkenlerinde kendi aralarında modele ne kadar etkili olduğunu bulmak için ise tekrar analiz yapılır. Elde edilen nihai sonuç çizelge 5.4 de verilmiştir.

**Çizelge 5.4.** Geriye doğru seçim yöntemiyle anlamlı çıkan değişkenlerin cox regresyon ile karşılaştırılması

| | B | SE | P değeri. | Exp(B) |
|---|---|---|---|---|
| PR Doğurganlık ve Adet döngüsü Hormonu | 0,817 | 0,314 | 0,009 | 2,264 |
| CERB B2 Geni | | | 0,304 | |
| CERB B2 Geni(1) | 0,419 | 0,563 | 0,457 | 1,521 |
| CERB B2 Geni(2) | 0,286 | 0,475 | 0,548 | 1,331 |
| CERB B2 Geni(3) | 0,634 | 0,337 | 0,060 | 1,884 |
| Kanser kaynağı | 1,187 | 0,472 | 0,012 | 3,277 |

Çizelge 5.4'e göre açıklayıcı değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki anlamlılık incelendiğinde; Progesteron hormon reseptörünün negatif olması, pozitif olmasına göre (Exp(B)=2,264) 2 kat daha hastalık nüksü olasılığı taşımaktadır. Cerb-b2 geninin az saldırgan ve orta saldırgan hali anlamsız çıkmıştır fakat yüksek saldırgan halinin, nüks ihtimali ilk seviye ve orta seviyeye göre (Exp(B)=1,884) neredeyse 2 kat daha fazladır. Kanserin süt bezlerinde olması halinde, süt kanallarına nazaran (Exp(B)=3,277) 3 kat daha fazla nüks ihtimali vardır.

Her iki yöntemle yapılan cox regresyon analizi sonucunda farklı değişkenler anlamlı bulunmuştur. Bu durumunda hangi modelin kullanılacağı hususu ise olabilirlik fonksiyonun yüksek bulunan model tercih edilmelidir. İleriye doğru seçim yöntemin kullanılması ile elde edilen modelin -2log(L) değeri 326,458 bulunurken, geriye dönük yöntemin kullanılması ile elde edilen modelin -2log(L) değeri 348,567 şeklinde bulunmuştur. Bu durumunda progesteron hormon reseptörü (0,009<0,10), Cerb-b2 geni (0,060<0,10) ve kanser kaynağı (0,012<0,10) değişkenleri meme kanseri nüksü üzerinde etkili değişkenler olduğu kanısı çok yüksektir.

Ancak ileriye doğru seçim yöntemiyle elde edilen değişkenleri de hafife almamak gerekir. Çünkü kemoterapi kanser hastalarının neredeyse %80'ine uygulanan ve iyi sonuç alınan bir yöntemdir. Hormonterapi, progesteron ve cerb-b2 geninin tehlike arz ettiği vakalarda uygulanır. Tümör çapı ne kadar çok büyük olursa normal hücrelerinin savaşı o kadar yetersiz kalarak hastalığı kötüleştirir.

# 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

## 6.1. Sonuçlar

Sonuç olarak veriler üzerinden yapılan cox regresyon analizine göre 15 tane prognostik (ER, PR hormon reseptörleri, tümör çapı, yakalanma yaşı, koltuk altı lenf bezi tutulumu, tümörlü koltuk altı lenf bezi sayısı, kanser tipi, kanser kaynağı, cerb-b2 geni, tedavi şekli, kemoterapi, hormonterapi, radyoterapi) faktörleri arsından meme kanseri üzerinde tümör büyüklüğü, kanser kaynağı, kemoterapi, hormonterapi, progesteron hormon reseptörü ve cerb-b2 geni değişkenleri anlamlı bulunmuştur. Yani tümör çapı ne kadar büyükse hastalığın nüks yapma ihtimali o kadar artmaktadır. Süt bezlerinde oluşan tümör, süt kanallarına göre daha tehlikeli ve nükse meyillidir. Cerb-b2 geni ve progesteron hormon reseptörünün pozitif çıkması hastalık seyrini zorlaştırarak nüksü tetikler. Bunun yanında kemoterapi ve hormonterapi alan hastalarda iyileşme oranı daha fazladır.

## 6.2. Öneriler

Bu çalışmada amaç, tıbbi yorumdan ziyade, 186 tane tıbbi veride cox regresyon modelinin nasıl uygulandığını ve yorumlandığını göstermektir. Analiz sonuçlarımıza göre meme kanseri nüksün de hastaların kemoterapi ve hormonterapi alması önerilir. Her hastalıkta olduğu gibi özellikle kanserde düzenli doktor muayenesi ile erken teşhis hastalığın seyrini kolaylaştırır ve hayat kurtarır.

**KAYNAKLAR**

A'Hern, R., 2018, Cancer biology and survival analysis in cancer trials: restricted mean survival time analysis versus hazard ratios, *Clinical Oncology*, 30 (9), e75-e80.

Agresti, A. ve Kateri, M., 2011, *Categorical data analysis*, Springer.

Akçay, D. ve Gözüm, S., 2012, Kemoterapi Alan Meme Kanserli Hastalarda, Kemoterapinin Yan Etkilerini İlişkin Verilerin Eğitim ve Evde İzlemenin Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi, 8 (4).

Akyolcu, N., 1985, Kadınların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkındaki sağlık bilgisi düzeylerinin ölçülmesi, 9-11.

Alpar, R., 2013, Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemler, Detay Yayıncılık.

Armitage, P., Berry, G. ve Matthews, J, 2008, *Statistical methods in medical research*, John Wiley & Sons, p.

Ata, N. ve Demirhan, H., 2013, Weighted estimation in Cox regression model: An application to breast cancer data, 26 (1), 63-72.

Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A. ve Caggiano, V., 2007, Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: *a population-based study from the California cancer Registry*, 109 (9), 1721-1728.

Berkow, R., Beers, M., Fletcher, A. ve Bogin, R., 2003, *Allergic reactions*, 1063-1083.

Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., Sullivan-Halley, J. ve Ross, R., 1994, Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women, 86 (18), 1403-1408.

Biganzoli, E., Desmedt, C., Fornili, M., de Azambuja, E., Cornez, N., Ries, F., Closon-Dejardin, M.-T., Kerger, J., Focan, C. ve Di Leo, A., 2017, Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index, *European journal of cancer*, 87, 10-20.

Brembilla, A., Olland, A., Puyraveau, M., Massard, G., Mauny, F. ve Falcoz, P., 2018, Use of the Cox regression analysis in thoracic surgical research, 10 (6), 3891.

Carlomagno, C., Perrone, F., Gallo, C., De Laurentiis, M., Lauria, R., Morabito, A., Pettinato, G., Panico, L., D'Antonio, A. ve Bianco, A., 1996, *c-erbB2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases*, 14, 2702-2708.

Clamp, A., Danson, S. ve Clemons, M., 2003, Hormonal and genetic risk factors for breast cancer, 1 (1), 23-31.

Collett, D., 2015, Modelling survival data in medical research, Chapman and Hall/CRC,

Cox, D. R., 2018, Analysis of survival data, Chapman and Hall/CRC.

Cox, D. R., 1972, *Regression models and life-tables*, 34 (2), 187-202.

Davies, E. L., 2013, Metastatic disease of the breast and local recurrence of breast cancer, *Surgery (Oxford)*, 31 (1), 41-45.

Fisher, L. D. ve Lin, D., 1999, Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model, 20 (1), 145-157.

Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S. ve May, S., 2008, Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data, *Wiley-Interscience*.

İnceoğlu, F., 2013, Sağkalım analiz yöntemleri ve karaciğer nakli verileri ile bir uygulama, *İnönü Üniversitesi*.

Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C. ve Thun, M., 2006, Cancer statistics, 2006, 56 (2), 106-130.

Kalbfleisch, J. D. ve Prentice, R. L., 2011, *The statistical analysis of failure time data*, John Wiley & Sons

Karagöz, Y., Ankara, Nobel Yayınevi, 2015, Spss 22 uygulamalı biyoistatistik, 2.

Karamanoğlu, A ve Özer, F., 2008, *Mastektomili Hastalarda Evde Bakım*, 4 (1).

Kleinbaum, D. ve Klein, M., Springer-Verlag, 2011, Survival Analysis: A self-learning text, 2005.

Kleinbaum, D. G. ve Klein, M., 2010, Survival analysis, Springer

Lee, E. T. ve Wang, J., 2003, Statistical methods for survival data analysis, John Wiley & Sons

Meyer, B. D., 1988, Unemployment insurance and unemployment spells, National Bureau of Economic Research Cambridge, Mass., USA.

Ozger, H., Eralp, L., Atalar, A. C., Toker, B., Ayan, I., Kebudi, R., Bağbek, S., Başaran, M., Ağaoğlu, F. ve Dizdar, Y., 2007, Survival analysis and the effects of prognostic factors in patients treated for osteosarcoma, *Acta Orthop Traumatol Turc*, 41 (3), 211-219.

Özdamar, K. J. K. K., Eskişehir, 2004, Paket programlar ile istatistiksel veri analizi (*çok değişkenli analizler*).

Parlar, S., Kaydul, N. ve Ovayolu, N., 2005, Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8 (1), 72-83.

Pettitt, A. ve Daud, I., 1990, Investigating time dependence in Cox's proportional hazards model, 39 (3), 313-329.

Russo, J., Hu, Y.-F., Yang, X., 2000, Chapter 1: Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer, 2000 (27), 17-37.

Selçuk, S., Zalluhoğlu, N., Gürkan, A., Kaçar, S., Kılıç, S., Karaca, C. ve Varılsüha, C., 2005, Erken meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahinin yeri (geriye dönük analiz), *Ulusal Cer Derg*, 21, 135-140.

Sert, F., Özsaran, Z., Eser, E., Alanyalı, S., Haydaroğlu, A. ve Aras, A., 2013, Meme kanseri tanılı olgularda uygulanan tedavinin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi, 9, 57-63.

Sertkaya, D., Nihal, A. ve Sözer, M., 2005, Yaşam çözümlemesinde zamana bağlı açıklayıcı değişkenli Cox regresyon modeli, 58 (04), 153-158.

Stacey, D., DeGrasse, C. ve Johnston, L., 2002, Addressing the support needs of women at high risk for breast cancer: evidence-based care by advanced practice nurses, *Oncology nursing forum*.

Şahin, M., 1999, *Lojistik Regresyon ve Biyolojik Alanlarda Kullanımı*, KSÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. ve Jemal, A., 2015, Global cancer statistics, 2012, 65 (2), 87-108.

Ustun, B., 2013, Meme Kanserinde Tedavi Sonrası Dönemde Biyopsikososyal Değişimler.

Walters, S., 2012, Analyzing time to event outcomes with a Cox regression model, 4 (3), 310-315.

Ziegler, A., Lange, S. ve Bender, R., 2007, *Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method*, 132, e36-38.

# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER


| | | |
|---|---|---|
| **Adı Soyadı** | **:** | Gizem Atabekoğlu |
| **Uyruğu** | **:** | T.C |
| **Doğum Yeri ve Tarihi** | **:** | İstanbul-19.11.1992 |
| **Telefon** | **:** | 0506 306 88 27 |
| **Faks** | **:** | |
| **e-mail** | **:** | gizem.ozmen@tuik.gov.tr |


## EĞİTİM

| **Derece** | | **Adı, İlçe, İl** | **Bitirme Yılı** |
|---|---|---|---|
| Lise | : | Erbil Koru Lisesi, Selçuklu, Konya | 2010 |
| Üniversite | : | Selçuk Üniversitesi, Selçuklu, Konya | 2014 |
| Yüksek Lisans | : | | |
| Doktora | : | | |

## İŞ DENEYİMLERİ

| **Yıl** | **Kurum** | **Görevi** |
|---|---|---|
| 2015- | Türkiye İstatistik Kurumu Konya Bölge Müdürlüğü | Memur |